



Title	Perivascular Neutrophil Extracellular Traps Exacerbate Microvasospasm After Experimental Subarachnoid Hemorrhage
Author(s)	中川, 僚太
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101455
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	中川 僚太
論文題名 Title	Perivascular Neutrophil Extracellular Traps Exacerbate Microvasospasm After Experimental Subarachnoid Hemorrhage (血管周囲腔の好中球細胞外トラップはくも膜下出血後に生じる脳微小血管攣縮を悪化させる)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 近年、くも膜下出血 (Subarachnoid Hemorrhage ; SAH) 後に生じる微小血管攣縮 (Microvasospasm ; MVS) が脳虚血に関与することが示唆されているが、その発生機序は明らかにされていない。そこで我々は、SAHモデルマウスの生体イメージングを行うことで、MVSの発生メカニズムを調査することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 実験には8~12週令の雄マウスを使用した。右中大脳動脈の灌流領域上の頭蓋骨に、生体イメージング用の骨窓を作成した。その2日後に、視交叉前槽に同系マウスの血液を注入することでSAHを導入した。2光子顕微鏡による生体イメージングを用いて、血管周囲腔で生じる病態をSAH導入前から5日後まで観察した。更に好中球や好中球細胞外トラップを標的とした治療介入が病態に与える影響について検証した。 その結果、視交叉前槽へと注入した血液中の赤血球はすぐに脳表細動脈の血管周囲腔に充満し、1日後には同部位に好中球が著明に侵入してNETosisを生じることが分かった。同領域の脳表細動脈は、5日後に数珠状のMVSを認め、血流速度は低下した。好中球除去、DNaseの脳槽内投与によるNETs除去を行ったところ、MVSは劇的に軽減し、血流速度が改善した。 〔総括(Conclusion)〕 本研究では、血管周囲腔への赤血球侵入から始まるMVS発生までの一連の過程を初めて可視化し、NETsがMVSの発生に関与していることを示した。また、本実験系は血管周囲腔における病態へのアプローチを可能とするため、新たな視点での治療戦略の開発に有用である。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中川 僚太			
論文審査担当者	(職)	氏 名	署名
	主 査	大阪大学教授	豊島 晴彦
	副 査	大阪大学教授	石井 優
	副 査	大阪大学教授	藤 王 子
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>くも膜下出血（SAH）は脳卒中の中で最も致死率が高く、社会経済に大きな負担を与える疾患である。これまで多くの研究が行われてきたが、SAH後に脳虚血が生じる詳細なメカニズムについては明らかにされていなかった。本研究では、SAH後に生じる脳微小血管攣縮に着目し、SAHモデルマウスの脳内での免疫細胞動態と脳微小血管へ与える影響について2光子顕微鏡を用いて生体内で検証した。その結果、血管周囲腔で好中球が放出する好中球細胞外トラップ（NETs）を除去することで、脳微小血管攣縮が改善され得ることを示した。本研究成果により、SAH後に生じる血管周囲腔のNETsを阻害することで脳の虚血を予防できる可能性が示され、既存の治療薬とは異なるメカニズムによるSAHの治療薬開発の可能性が拓かれた。また今回確立された実験手法は、これまで観察することが困難であった血管周囲腔における病態観察を可能としており、これからのSAHの研究において強力なツールとなることが期待される。本論文は学位論文に値するものとする。</p>			