

Title	Cerebral blood flow during reperfusion predicts later brain damage in a mouse and a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy
Author(s)	大嵐, 麻妃子
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34328
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

[論文題名: Thesis Title]

Cerebral blood flow during reperfusion predicts later brain damage in a mouse and a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

(新生児低酸素性虚血性脳症マウス及びラットの急性期脳血流測定による脳傷害の予後予測)

専攻名 : 医学専攻循環微小画像医学
Division

学位申請者 : 大馬 麻妃子
Name

[目的(Purpose)]

出生前後に起こる新生児低酸素性虚血性脳症(新生児HIE:Hypoxic Ischemic Encephalopathy)は500人に1人の確率で発生し、脳性麻痺や精神遅滞などの生涯にわたる障害を引き起こす。新生児HIEの患者に対する臨床での治療法は出生6時間以内に開始する脳低温療法しかない。そのため新生児HIEに対する新たな治療法の確立が急がれる。前臨床段階として新生児HIE動物モデルを用いた検討において有効な治療法を見出す必要があるが、ラット及びマウスを用いた新生児HIEは脳障害のばらつきが個体間で大きく、その治療効果について詳細な検討が難しいということが問題としてあった。また、HIE発症後急性期の脳血流の変化が以後(形態的障害固定期)の脳障害に与える影響は大きいと考えるが、その脳血流の変化に関する研究は技術的な制約からブタなどの大動物での検討しかなく、一般的に使われる齧歯類の新生児HIEモデルで詳細に調べられた報告はなかった。本研究では、1)マウス及びラット新生児HIEの脳血流の変化、2)脳血流の程度により脳障害の重症度を予測できるのか、3)ばらつきの大きい新生児HIEモデル動物に対する治療効果を精度よく評価できるのか、4)デキサメタゾンの脳障害治療効果は脳血流改善に依存した効果であるか、について検討した。

[方法ならびに成績(Methods/Results)]

脳成熟においてヒトの出生0日に相当する8日齢のCB17マウスまたは7日齢のWistarラットの左総頸動脈を結紮切断し低酸素負荷することによりHIEモデルを作製、その後24時間までの脳血流を3つの領域(Core:虚血中心領域, Penumbra:虚血境界域, MCA region:Middle cerebral artery, 中大脳動脈還流域)について二次元laser speckleを用い脳表面の血流を測定し、HI負荷後7日目に大脳半球体積の左右比を調べた(図1, 2)。その結果、新生児マウスにおいて脳血流変化は虚血後に総頸動脈結紮切断した同側のみならず反対側の脳血流も低下した。虚血反対側(Right)は低酸素解除後2.5h以降徐々に脳血流が回復し、6h以降には正常値に戻った。一方、虚血側(Left)は低酸素解除後2.5~9hで徐々に脳血流は上昇したが、正常値には戻らず24h後に再低下した。PenumbraとMCA regionに比べCoreで虚血側(Left)は反対側(Right)に対し脳血流が顕著に低下した(図3)。さらに、各領域における各時点での脳血流が7日後の脳障害と相関するかを解析した結果、HI後24hのCoreの脳血流と7日後の脳障害は強い相関を示した($R^2=0.86$)(図4)。また、大脳皮質と大脳深部(海馬、線条体、視床)において組織学的に脳障害の程度をスコア化し脳血流との相関を調べた結果、顕著に相関を示した($R^2=0.51$)。一方、新生児ラットにおいてHI後の脳血流は新生児マウスと同様な変化を示した。また、脳障害(大脳半球体積比、組織障害)と最も相関したのはHI後6hの脳血流で、その相関はマウスよりも低かった。

デキサメタゾン(0.1mg/kg)を新生児HIE作製24時間前に腹腔内投与し、HI後24時間のCore領域の脳血流測定および7日後の大脳半球体積を調べた。その結果、未治療群と治療群の脳血流はほぼ等しいが7日後の脳障害はデキサメタゾン投与群で有意に改善していた(* $P<0.05$)。よって、新生児HIEに有効であるデキサメタゾンは脳血流に影響を与えずに、その治療効果を示し、その治療効果には脳血流以外の機序が関与することが示唆された。同時に本方法により個体のばらつきがあろうとも、高精度に治療効果の評価ができることを明らかにした。

[総括(Conclusion)]

新生児HIEモデルマウスにおいてHI後24時間の脳血流を測定することで、①脳血流に影響を与えず脳障害を改善(治療群1)、②脳血流を改善して脳障害を治療(治療群2)(図5)のように治療効果を評価できる。本方法のような高精度の治療効果の評価は、新たな新生児HIE治療法の確立に大きく寄与するだろう。

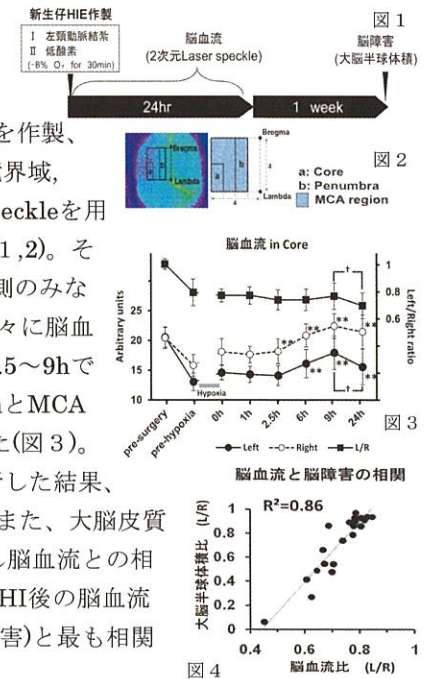


図4

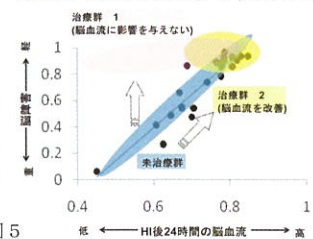


図5

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		大島 麻妃子	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査	大阪大学教授	宮里 幹也
	副査	大阪大学教授	木岡 恵一
	副査	大阪大学教授	江野 浩
論文審査の結果の要旨			
<p>新生児低酸素性虚血性脳症(新生児HIE)は死亡率が高く、脳性麻痺や精神遅滞などの後遺症を残す。本研究ではマウス及びラット新生仔HIEの急性期における脳血流の変化を詳細に調べ、HIEモデル作製後マウスは数時間後再灌流の開始とともに脳血流が回復し、ラットは低酸素負荷解除直後の再灌流開始に伴い脳血流が回復するが、両動物とも24時間後には脳血流が再び低下することを明らかにした。さらにマウスにおいてはHIEモデル作製後24時間の脳血流の程度により以後の脳障害の重症度を予測可能であることを明らかにした。デキサメタゾン投与による検討では、デキサメタゾンのHIEに対する治療効果は脳血流改善に依存したものではないことが明らかとなった。</p> <p>本研究は、新生児HIEに対する新規治療法/薬を探索する上で、モデルの脳障害の個体差を低減した治療効果の評価ができるため動物実験及び前臨床試験の精度向上が臨める研究として高く評価できるため、学位論文に値する。</p>			