



Title	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Enhances Leptomeningeal Collateral Growth Induced by Common Carotid Artery Occlusion
Author(s)	藤堂, 謙一
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48957
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 とう 藤 どう 堂 けん 謙 いち 一

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 7 9 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 20 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科情報伝達医学専攻

学 位 論 文 名 Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Enhances
Leptomeningeal Collateral Growth Induced by Common Carotid Artery
Occlusion
(GM-CSF は総頸動脈閉塞による慢性低灌流時に leptomeningeal artery
の側副血行路を発達させる)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 堀 正二

(副査)
教 授 佐古田三郎 教 授 吉峰 俊樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕慢性低灌流での脳血流維持において脳軟膜動脈 (leptomeningeal artery) は重要な役割を担う。しかしながら、leptomeningeal artery を評価する実験系は確立されていない。一方、GM-CSF は、慢性低灌流状態で、下肢や冠動脈のみならず、Willis 動脈輪の側副血管拡張 (arteriogenesis) を促進し、虚血あるいは低灌流状態を改善することが報告されている。本研究では、一側総頸動脈 (CCA) 閉塞による慢性低灌流状態での(1)leptomeningeal artery の評価、(2)同側中大脳動脈 (MCA) 閉塞による梗塞体積の評価を行った。さらに慢性低灌流状態での GM-CSF 投与による(3)leptomeningeal artery の側副血管拡張促進効果、(4)同側 MCA 閉塞後の梗塞体積縮小効果を検討した。

〔方法ならびに成績〕成熟マウス左総頸動脈 (CCA) を閉塞し、慢性低灌流モデルを作成した。まず、上記(1)の目的で、左 CCA 偽手術 14 日後、左 CCA 閉塞 7 日後、左 CCA 閉塞 14 日後に、ラテックス灌流により leptomeningeal artery 吻合部を観察し、血管径を測定した。吻合部血管径の拡張は 7 日後には見られず、14 日後に有意な拡張が見られた。次に(2)の目的で、左 CCA 偽手術 14 日後、左 CCA 閉塞 7 日後、左 CCA 閉塞 14 日後に、左 MCA 永久閉塞を行い、24 時間後冠状断 1 mm 厚切片の TTC 染色を行い、梗塞体積を計測した。梗塞体積は 7 日後では偽手術群と差はなかったが、14 日後では有意な梗塞体積の縮小が見られた。

さらに(3)、(4)の目的で、左 CCA 偽手術後生食投与 (Sham-saline)、左 CCA 偽手術後 GM-CSF 投与 (Sham-GM-CSF)、左 CCA 閉塞後生食投与 (CCA-Saline)、左 CCA 閉塞後 GM-CSF (20 μ g/kg) 隔日投与 (CCA-GMCSF) の 4 群に分け、以下の検討を行った。まず(3)の目的で、CCA 術後 7 日後にラテックス灌流により leptomeningeal artery 吻合部の観察を行い、血管径を測定した。CCA-GM-CSF 群のみ leptomeningeal artery の有意な拡張が見られ、他 3 群間には差はなかった。さらにこの標本の矢状断切片を用い、単球マーカーである Mac-2 に対する免疫染色を行い、脳表の Mac-2 陽性細胞数を計測した。CCA 閉塞により Mac-2 陽性細胞数の増加が見られ、加えて GM-CSF 投与によりさらに有意な同細胞数の増加が見られた。また、(4)の目的で、同 7 日後に左 MCA 永久閉塞を行い、24 時間後冠状断 1 mm 厚切片の TTC 染色を行い、梗塞体積を計測した。その結果、CCA-GM-CSF 群のみ梗塞体積の有意な縮小が見られ、他 3 群間には差はなかった。

〔総括〕本研究により、マウス CCA 閉塞による慢性低灌流状態で、leptomeningeal artery の拡張が観察されることが明らかとなった。慢性低灌流状態では MCA 閉塞後の梗塞体積の縮小が見られ、leptomeningeal artery による側副血行路の関連が示唆された。さらに慢性低灌流状態で GM-CSF 治療により、側副血行路の発達が早期に見られ、MCA 閉塞後の梗塞体積縮小も同様に早期に観察され、これまで報告のあった下肢、冠動脈、Willis 動脈輪のみならず、leptomeningeal artery の側副血行促進においても GM-CSF の有効性が示された。

論文審査の結果の要旨

慢性低灌流での脳血流維持において、側副血管として脳軟膜動脈が重要な役割を担うが、これまで十分に研究されていない。今回、ラテックス灌流による動脈描出法を用い、マウス総頸動脈（CCA）閉塞による慢性低灌流により脳軟膜動脈吻合の発達が確認された。また下肢動脈や冠動脈の側副血管発達において単球の関与や GM-CSF 投与の効果が報告されている。そこで、CCA 閉塞後 GM-CSF 隔日皮下投与を行い、脳軟膜動脈吻合の発達促進効果を評価した。Vehicle 投与群では CCA 閉塞 7 日後では発達（吻合血管径拡張）は見られず 14 日後に有意な発達を確認したが、GM-CSF 投与群では 7 日後に有意な発達が見られた。CCA 閉塞 7 日後に中大脳動脈（MCA）閉塞を行うと、GM-CSF 投与群で梗塞体積の縮小が見られた。脳慢性低灌流における脳軟膜動脈吻合の役割と GM-CSF の効果を明らかにした研究であり、学位論文に値する。