

Title	Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions
Author(s)	中村, 元
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58159
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、 〈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

氏名	なかむら 元
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 24275 号
学位授与年月日	平成 23 年 2 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学位論文名	Spreading depolarizations cycle around and enlarge focal ischaemic brain lesions (Spreading depolarization(皮質拡張性抑制)は脳虚血巣周囲を旋回し脳梗塞を増大させる)
論文審査委員	(主査) 教授 吉峰 俊樹 (副査) 教授 畑澤 順 教授 山下 俊英

論文内容の要旨

<目的>

局所脳虚血巣周辺部（ペナンブラ）には、毎分約3mmの速度で伝播する脱分極波（cortical spreading depression：CSD）が発生・伝播することが知られている。このCSD発生と脳梗塞二次性増大の間には正の相関があることが報告されたため¹⁾、その発生機序や梗塞巣増大機序は多くの研究者の興味の的となってきた。しかしCSDの伝播様式に関しては未だ十分な研究はなされておらず、単に散発的に虚血中心部から周囲に向かって拡散するものと信じられていた。

本研究では虚血巣周辺部におけるCSDの伝播様式を明らかにするため、ラットおよびネコ局所脳虚血モデルに非侵襲脳表血流モニタリングシステムであるレーザースペックル血流計（以下LSF）を導入した。LSFは毎秒約1画像の時間解像度で二次的に脳表血流を画像化できる装置であり、CSDに伴う一過性の脳血流変化を検出することでCSD伝播の可視化を試みた。LSFでは脳表血流変化を連続モニタリングできるため、CSDの伝播様式だけでなく、それにとまなう虚血巣の増大についても検証できると考えた。

<方法ならびに結果>

イソフルレン麻酔下の雄性Wistarラット6匹に対し、左大脳半球の広範囲開頭を行い、中大脳動脈末梢部の焼灼凝固による局所脳虚血モデルを作製した。脳表をLSFで6時間連続モニタリングし、脳梗塞発症後のCSDの発生および伝播に伴う脳表血流変化を二次的に観察した。合計36時間の観察期間中に合計35の脱分極波発生を認め、そのうち6イベントは虚血巣から周囲に向けての放射状伝播ではなく虚血巣周辺部を連続して複数回旋回した（以後“cycling CSD”と呼ぶ）。この6イベントすべてにおいて旋回後にペナンブラ領域の血流低下を認めており、cycling CSDと虚血増悪の関連が明らかとなった。

イソフルレン麻酔下の雄性ネコ7匹に対しても、右側広範囲開頭後に経眼窩的に中大脳動脈近位部を閉塞し、LSFによる脳表血流観察を行った。本モデルで露出されるのは虚血巣周辺部の一部にすぎないが、この観察野内でも虚血巣の接線方向に伝播するCSDを『一定周期』で確認することができ（合計142中108イベントは接線方向への伝播であった）、ラットモデルで認めたcycling CSDがネコモデルでも発生している可能性が示唆された。

この二つの動物実験の結果から、虚血巣周囲においてcycling CSDは比較的頻繁に発生しており、脳梗塞二次性増悪との関与が示唆されたため、ヒト脳梗塞患者におけるcycling CSD発生の有無を検証すべく、中大脳動脈血栓症患者的電気生理学的データを『伝播方向と周期性』に主眼を置き解析した。その結果、上記ネコモデルで認めた周期的な同一接線方向へのCSD伝播がヒト脳梗塞患者でも発生していることが明らかとなり、さらに、この周期的な脱分極波の発生直後に梗塞巣が増大することMRIで確認することができた。

<総括>

虚血巣周辺部におけるCSDの発生と脳梗塞二次性増悪の間には関連があり、その発生メカニズムや増悪機序については種々の研究がなされてきたが、伝播様式に関してはほとんどが謎につつまれたままであった。本研究ではCSD伝播様式を解明すべくLSFを導入し、虚血中心部周囲領域（ペナンブラ）を旋回する“cycling CSD”の存在を初めて可視化することができた。循環器領域で認められるre-entry現象に酷似したこのcycling CSDはMRIやSPECTなど従来の画像検査では検出不可能なため、日常臨床では全く検知しえない未知の脳梗塞増悪機序であった可能性が高い。

<文献>

1. Correlation between peri-infarct DC shifts and ischaemic neuronal damage in rat.
Mies G, Iijima T, Hossmann KA. Neuroreport. 1993 Jun;4(6):709-11.

論文審査の結果の要旨

本論文は、脳梗塞増悪機序の解明をテーマにしたものである。

脳梗塞周辺領域には、機能は停止しているものの脳梗塞に至っていない領域（ペナンブラと呼ばれる）が存在し、本領域の動的变化を研究することが脳梗塞二次性増悪機序の解明につながると考えられている。近年、その脳梗塞周辺領域に毎分約3mmの速度で脳表を伝播する脱分極波（cortical spreading depolarization：以下CSD）が発生し、そのCSDの発生が脳梗塞増大と関連することがMiesらにより報告された。しかし、脳梗塞周辺でのCSDの伝播様式については不明な点が多く、単に散発的に虚血巣から周囲に向かって放射状に拡散していくものと信じられてきた。

本研究では、ラットとネコを用いた局所脳虚血モデルに脳表血流モニタリングシステムであるレーザースペックル血流計を導入したことでCSD伝播の可視化に成功し、脳梗塞巣周囲を連続して旋回する“cycling CSD”の存在を世界で初めて報告した。さらに、ヒトにおいても“cycling CSD”が発生している可能性が、外減圧術を要した広範囲脳梗塞患者の脳表電極データを解析することで明らかとなり、これまで認識されなかった脳梗塞増悪因子の1つであることが示唆された。

本研究の功績は、従来の検査法で検出できなかった“cycling CSD”の存在を明らかとしたことである。脳梗塞増大の新たな機序を提案した研究であるため、博士（医学）の学位授与に値すると考える。