

Title	Granulocyte Colony-Stimulating Factor Enhances Arteriogenesis and Ameliorates Cerebral Damage in a Mouse Model of Ischemic Stroke
Author(s)	杉山, 幸生
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58242">https://hdl.handle.net/11094/58242</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	杉山幸生
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 24396 号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Granulocyte Colony-Stimulating Factor Enhances Arteriogenesis and Ameliorates Cerebral Damage in a Mouse Model of Ischemic Stroke (G-CSFはマウス虚血性脳卒中モデルで側副血管の発達を促進し、虚血性脳障害を軽減する)
論文審査委員	(主査) 教授 武田 雅俊 (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 楽木 宏実

## 論文内容の要旨

### 〔 目 的 〕

虚血性脳血管障害において、側副血管の発達(arteriogenesis)を促進することは有効な治療法となる。Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(GM-CSF)は、単球の動員を増加させる機序によって、arteriogenesisを促進し虚血性脳障害を軽減することができるため注目を集めていた。しかし、最近行われた臨床試験は、GM-CSFの安全性に疑問を呈した。本研究では、その他のcolony stimulating factorがarteriogenesisを促進し脳保護効果を発揮することができるか検討した。

### 〔 方法ならびに成績 〕

C57BL/6マウスの左総頸動脈(CCA)を閉塞し脳を低灌流状態とし、その直後よりG(granulocyte)-CSF、M(macrophage)-CSFあるいはGM-CSF(100 $\mu$ g/kg/日)を連日5日間皮下投与した。CCA閉塞7日後、脳軟膜動脈吻合やウイルス動脈輪をLatex Perfusionにより可視化した。G-CSFは、GM-CSF同様にCCA閉塞後の脳軟膜動脈の側副血管径を有意に拡大した。M-CSFにはこのような効果はみられなかった。ウイルス動脈輪の血管径はCCA閉塞後に有意に拡大したが、どのCSF治療によっても更なる変化はみられなかった。単球/マクロファージの動員はarteriogenesisに必要な不可欠である。G-CSFとGM-CSFは、循環血液中の単球数を著明に増加させたが、M-CSFは増加させなかった。また脳背側表面のマクロファージをMac-2抗体で検出した。Mac-2陽性細胞数は、G-CSF投与により有意に増加していた。GM-CSFでも同様の結果がみられたが、M-CSFではみられなかった。血液中の単球や組織のマクロファージ集積の増加は、arteriogenesis促進効果と良く相関していた。さらに単球/マクロファージの動員とarteriogenesisの関係を解明するために、単球の枯渇がG-CSFによるarteriogenesis促進効果に与える影響を調べた。5-fluorouracilの腹腔内単回投与(150mg/kg)は、血液中の単球を著明に低下させた。この介入(単球の枯渇)は、G-CSFによるarteriogenesis促進効果を完全に阻害した。次に、CCA閉塞7日後に同側の中大脳動脈(MCA)を閉塞し、その梗塞体積を評価することによ

て脳保護効果を検討した。G-CSFは先行するCCA閉塞がなければ梗塞体積を変化させなかったが、先行するCCA閉塞がある状態では有意に梗塞体積を減少させ、その脳保護効果はarteriogenesis促進によるものであることが示唆された。脳保護効果はGM-CSFでも同様にみられたが、M-CSFではみられなかった。さらにlaser-Doppler flowmetryで脳血流を測定した。MCA閉塞後の皮質血流は、先行するCCA閉塞がある状態でG-CSFやGM-CSFを投与することによって有意に改善しており、梗塞体積の減少と一致した。次に、脳保護効果への血管新生(angio genesis)の関与について調べるために、CCA閉塞後のMCA皮質の毛細血管濃度を測定した。CD31染色により評価した毛細血管濃度は、G-CSF投与による変化はみられず、このモデルの脳保護の機序にangio genesisは関与していないことが示唆された。最後に、G-CSFが濃度依存性に側副血管の発達を促進するか検討した。CCA閉塞後にG-CSF(1, 10, 100 $\mu$ g/kg/日)を連日5日間皮下投与し、脳軟膜動脈吻合の血管径を評価した。G-CSFは10, 100 $\mu$ g/kg/日投与で有意に血管径を拡大したが、1 $\mu$ g/kg/日投与ではその効果はみられなかった。脳軟膜動脈の側副血管発達への濃度依存性効果と一致して、G-CSFは10, 100 $\mu$ g/kg/日投与時にMCA閉塞後の梗塞体積を減少させた。

### 〔 総 括 〕

G-CSFは、GM-CSF同様に脳低灌流状態において側副血管の発達を促進する効果を有し、その後の虚血性脳卒中に対して脳保護効果を発揮することが明らかとなった。G-CSFのarteriogenesis促進効果は、脳卒中患者への投与で安全性が確認されている投与量(10 $\mu$ g/kg/日、5日間投与)においても示されたことから、その臨床応用への可能性が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

虚血性脳血管障害において側副血管の発達(arteriogenesis)を促進することは、有効な治療法となる。

本論文は、Granulocyte colony stimulating factor(G-CSF)が、マウス脳低灌流モデルで単球/マクロファージの動員増加作用を介して、arteriogenesisが促進し、その後の脳梗塞に対する保護効果を発揮することを示した。

また、その効果は脳卒中患者への投与で安全性が確認されている用量において示されたことから、G-CSFのarteriogenesis促進を目的とした臨床応用への可能性が期待できる。

本論文は、新規性に富み、内科系臨床医学(神経内科学)の発展に寄与するものであり、学位論文に値する。