



Title	Distinct spatiotemporal patterns of spreading depolarizations during early infarct evolution : evidence from real-time imaging
Author(s)	熊谷, 哲也
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59751">https://hdl.handle.net/11094/59751</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">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

氏 名	くま がい てつ や 熊 谷 哲 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 6 6 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 9 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Distinct spatiotemporal patterns of spreading depolarizations during early infarct evolution: evidence from real-time imaging (脳梗塞発症早期における Spreading Depolarization の伝播様式: real-time imaging を用いた観測)
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(Purpose)〕

Cortical spreading depolarization(CSD)は大脳皮質を拡散する脱分極波であり、この現象の本質は神経細胞の脱分極・再分極の過程である。さらにこの現象は、電気生理学的な反応を起こすことにとどまらず、脳血流(CBF)の変化を生じさせることも知られている。近年、CSDは一般臨床の場において、新たに生じた脳虚血、外傷、くも膜下出血に伴って生じていることが明らかになってきており、それらの病態の一部を担う可能性が示唆されている。本研究では、脳梗塞急性期のWistar ratの大脳皮質において、CSDに随伴して生じる動的な脳血流の空間的・時間的変化を、Laser Speckle Flowmetry(LSF)を用いて明らかにした。

### 〔 方法ならびに成績(Methods/Results)〕

< 方法 > 全身麻酔下にWistar ratの左頸動脈を確保し、PE-50カテーテルを挿入したのち、左前頭頭頂側頭骨を露出、それらを硬膜が透見できるまで薄くなるようにdrillingを行った。PE-50カテーテルから血管塞栓物質として径0.315～0.335mmのTiO2 macrosphereを1個、頸動脈内に打ち込むことで血管（主に中大脳動脈）を閉塞させ、梗塞巣を作成した。脳梗塞作成前から作成後3時間に生じる脳表の血流変化を連続で記録した。血流変化の観察はLaser Speckle Flowmetryを用いて行った。これは脳表に照射されたlaser lightの反射光を、CCDカメラで捕えることにより、組織内を移動する微小物質である赤血球の速度に相関した画像を得ることが可能となるシステムである。この測定で得られた動的な脳血流変化を、CSDのsurrogate markerとし、CSDが虚血巣に対して及ぼす影響を脳血流の観点から検討した。  
< 成績 > macrosphere injectionを行うと、その閉塞血管の支配領域に応じて、LSF上に血流低下が急激に認められた。最も再現性が高く生じたのは中大脳動脈の閉塞であった(14例中8例)。その平均4.2分後に虚血巣の境界領域から、露出した脳表全体を覆うように、同心円上に拡散する脳血流変化の波が観測された(primary concentric wave)。続く脳血流変化の波は、primary waveとは伝播の形式が異なり、虚血巣の境界にそって血流変化が起こる様子が、観

測中繰り返し認められた(secondary circumferential waves)。中大脳動脈閉塞例に関しては、露出した脳表を25個のROIに分割しその血流変化を比較した。虚血の中心に近い部位では、primary waveによって虚血がさらに進行し、血流の回復が認められなかったが(monophasic pattern)、虚血の中心から遠ざかるとその影響は減少し、2層性の血流反応を示すことが明らかになった(biphasic pattern)。また、secondary wavesは虚血の中心には伝播せず、その後の脳虚血に与える影響は比較的小さいながらも存在することが認められた。

### 〔 総 括(Conclusion)〕

脳虚血後に生じるCSDは、伝播する様式が明らかに異なっている。また、それらによって生じる脳血流の反応も異なる様式で現れ、primary concentric waveは虚血の代償が可能な組織と困難な組織を区別するという役割と最も関連が強く、secondary circumferential wavesは虚血の境界領域に生じ、その分化に寄与していると考えられる。従って、CSDは虚血部位の形成過程においてtriggerとしての役割を持っていると考えられる。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Spreading depolarization (SD) とは脳虚血巣周囲で生じる電気生理学的現象であり、虚血巣の2次的拡大に関与する可能性が示唆されている。近年、SDはヒトの脳梗塞巣周囲においても発生することが示されており、解明が待たれる病態の一つである。その本体は細胞の脱分極が脳表を伝播することであるが、同時に局所脳血流変化も伴うことが知られている。申請者はラット脳虚血モデル（塞栓子注入モデル）を用いて脳虚血巣を作成し、レーザースペckル血流計という光学的手法で、脳梗塞発症の瞬間からリアルタイムに脳表の血流変化を測定し、SDの伝播様式と虚血巣に与える影響を観察した。この研究によって、脳梗塞発症直後からSDが生じていること、その伝播様式は時間的・空間的に変化すること、SDは虚血巣の進行に関与していることが示された。以上の新たな知見は、SDの病態解明に一助となるものであり、博士の学位授与に値する。