

Title	Intravital Imaging Reveals the Ameliorating Effect of Colchicine in a Photothrombotic Stroke Model via Inhibition of Neutrophil Recruitment
Author(s)	Shibuya, Nao
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89529
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

氏名 Name	澁谷 直
論文題名 Title	Intravital Imaging Reveals the Ameliorating Effect of Colchicine in a Photothrombotic Stroke Model via Inhibition of Neutrophil Recruitment (生体イメージングを用いたコルヒチンによる好中球動員抑制を介した脳梗塞治療効果の解明)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 脳梗塞後に好中球が梗塞辺縁部に動員され、神経組織を二次的に損傷することが知られている。しかしその動員メカニズムの詳細は未だ不明である。本研究ではマウス脳梗塞モデルの生体イメージングにより好中球の挙動を制御する治療薬を探索した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まず我々は、厳密に梗塞範囲をコントロールすることのできるphotothrombotic strokeモデルに二光子顕微鏡によるマウス生体イメージングを適用することで、梗塞辺縁部における梗塞拡大や好中球動員の動態を再現性高く、経時的、かつ直接的に観察しうる実験系を確立した。この方法により、我々は好中球を標的とする薬剤をスクリーニングし、脳梗塞後早期（梗塞後6時間後）において、コルヒチン、および抗Pセレクチン抗体が血管壁への好中球の接着を著明に抑制することを見出した。一方で、梗塞後16時間後においては、コルヒチン投与群では好中球浸潤が著明に抑制されたが、抗Pセレクチン抗体投与群では明らかな抑制を認めなかった。抗Pセレクチン抗体による好中球の抑制は一過性であり、好中球浸潤を抑制するには不十分であることが示唆された。さらにコルヒチンの投与により梗塞巣の拡大が抑制されることを明らかにした。	
〔総括(Conclusion)〕 今回、我々が確立した観察系は脳梗塞後のperi-infarct areaにおける病態の動態観察を可能とした。本手法は従来の組織学的解析等では不可能であった、個体内での経時的評価が可能であり、peri-infarct areaの病態研究において強力なツールとなると思われる。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 澁谷 直				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	山下 俊英	署名
	副 査	大阪大学教授	河原 行郎	署名
	副 査	大阪大学教授	早島 晴彦	署名

論文審査の結果の要旨

脳梗塞後に梗塞辺縁部に生じる炎症が損傷を二次的に拡大させる。この炎症の成因メカニズムにおいて好中球が重要な役割を担っていることが多く報告されるが、好中球がいかにして梗塞辺縁部に動員されているかは未だ不明であり、好中球の動員阻害を機序とした脳梗塞治療戦略は確立されていない。申請者はマウス脳梗塞モデルの生体イメージングにより好中球の挙動を制御しうる治療薬を探索した。

申請者はphotothrombotic strokeモデルに二光子顕微鏡によるマウス生体イメージングを適用することで、梗塞辺縁部における梗塞拡大や好中球動員の動態を再現性高く、経時的に観察しうる実験系を確立した。申請者はこの方法を用いて、好中球を標的とする薬剤を検索し、コルヒチンが梗塞辺縁部への好中球動員を著明に抑制することを見出した。さらにコルヒチンの投与により梗塞巣の拡大が抑制されることを明らかにした。

申請者は脳梗塞後のperi-infarct areaにおける病態の動態観察を可能とする方法を確立した。これは今後の脳梗塞研究に資するものであり、学位の授与に値すると考えられる。