

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18395

研究課題名（和文）脳梗塞急性期における炎症の関与

研究課題名（英文）Involvement of inflammation in the acute phase of stroke.

研究代表者

天達 俊博（Amadatsu, Toshihiro）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・特定研究員

研究者番号：80838665

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：脳梗塞患者の検体採取およびその分子生物学的な解析を計画した。Covid-19の流行により実験用検体採取出来ず研究が進められなかった。今後採取したサンプルを元に解析をしていく。有望と思われる基礎実験を行った。もやもや病（MMD）に対して血行再建術が行われる。慢性脳低灌流ラットにおいて、DuraGenを用いた吸収性人工硬膜による間接バイパス術は側頭筋を用いる通常の間接バイパス術と同等の血管内皮細胞増加率を示した。MMD患者に対する実際の間接バイパス術においてDuraGenを使用することで正常な皮下組織層を温存し、創傷治癒不全や脱毛などの手術合併症を予防したうえで血管新生をもたらす可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

もやもや病患者に対する実際の間接バイパス術において、側頭筋を含む皮下組織の代わりにDuraGen;を使用することで、正常な皮下組織層を温存し、創傷治癒不全や脱毛などの手術合併症を予防したうえで、従来の間接バイパス術と同様の血管新生をもたらす可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The study was planned to collect samples from patients with cerebral infarction and to analyse their molecular biology, but due to the Covid-19 outbreak it was not possible to collect samples for the experiment and the study could not be carried out. Analysis will be carried out on the samples collected in the future.

Basic experiments that seemed promising were carried out. Revascularisation is performed for MMD. In rats with chronic cerebral hypoperfusion, indirect bypass with an absorbable artificial dura mater using DuraGen showed an increase in vascular endothelial cells comparable to that of conventional indirect bypass using the temporal muscle; the use of DuraGen in actual indirect bypass procedures in patients with MMD preserved the normal subcutaneous tissue layer; and the use of DuraGen in the treatment of MMD was associated with the prevention of surgical complications such as impaired wound healing and alopecia.

研究分野：neurosurgery

キーワード：cerebral ischemia moyamoya disease collagen matrix

1. 研究開始当初の背景

虚血性脳卒中は炎症反応を引き起こし、症状が始まったときより数日から数週間継続する。このような炎症のプロセスは脳の虚血性損傷を進行させ、組織のダメージを悪化させ、神経学的異常を悪化させる。それゆえに脳卒中後の炎症を制御する治療の開発が求められている。

これまで、我々は脳虚血の病態の研究を行ってきた。代表研究者は脳虚血モデルで、マクロファージ由来の ANGPTL2 が脳梗塞急性期における炎症を悪化させ、脳梗塞巣を拡大させることを明らかにしてきた。これらの経験をもとにヒトにおける ANGPTL2 と脳梗塞の役割について研究することを着想した。

2. 研究の目的

脳梗塞患者の検体採取およびその分子生物学的な解析を計画した。

ところが研究費取得後間もなく Covid-19 の流行により、すべての実験用検体採取を禁じられてしまった。感染予防のための制限が緩和されるのを待つために研究費の延長を繰り返した。検体は機械的血栓回収療法の際に生じる、塞栓部位の血液、大腿動脈穿刺部から、治療に関連して破棄される血液であるため患者への侵襲はない。今後解析を進めていく。また、検体採取がままならない間は有望な基礎実験を行うこととした。脳梗塞患者の中には心房細動を原因として突如脳虚血に陥るものと、頭蓋内血管の狭窄などにより徐々に虚血が進行するものがある。特にもやもや病ではゆっくりと主幹動脈閉塞が進行することによって徐々に虚血が進むことが知られている。また、Angptl2 は急性炎症にも関連があるものの、特に慢性炎症との関連が深い。慢性脳虚血の病態解明を進めるにあたり、比較的短期間に進められる病態モデルとして以下のような実験を行った。

3. 研究の方法

人工硬膜再生マトリックスはもやもや病の間接バイパス術において自己組織の代替となりうる-ラット慢性脳低灌流モデルを用いた検討

【背景】もやもや病 (MMD) に対する血行再建術の有効性はよく知られている。特に小児では、浅側頭動脈、側頭筋、帽状腱膜などの組織や硬膜を用いた間接バイパスが有効である。DuraGen[®] はコラーゲンマトリックスからなる吸収性人工硬膜である。硬膜欠損部に使用すると、コラーゲンシートに線維芽細胞が浸潤し、硬膜様組織を再生する。線維芽細胞は血管新生に重要な役割を果たすことが報告されており、間接バイパスに際して DuraGen[®] が側頭筋の代替となりうるかどうかを、ラットを使用しての慢性脳低灌流モデルを作成し検討した。

【方法】雄の Wister ラットを用い両側内頸動脈を結紮して慢性低灌流モデルを作成した。この慢性低灌流ラットを、バイパス術を施行しないコントロール群、側頭筋を用いた間接バイパス術を行う群 (EMS 群), DuraGen[®]を用いた間接バイパス術を行う群 (Dura 群) の 3 群に分けて、バイパス術後 6 週間後の脳皮質の血管新生を比較した。血管新生は非手術側の血管内皮細胞数に対する手術側の血管内皮細胞数の増加率として測定した。血管内皮細胞のマーカーとして CD31 と Glucose transporter type-1 (Glut-1) を用い、免疫蛍光染色により評価した。

4．研究成果

【結果】バイパス側の血管内皮細胞の増加率は、CD31、Glut-1 とともに EMS 群と Dura 群で有意差は認めなかった。特に Dura 群ではコントロール群に比べ、バイパス側の血管内皮細胞数が有意に増加していた。

【結論】慢性脳低灌流ラットにおいて、DuraGen[®]を用いた吸収性人工硬膜による間接バイパス術は側頭筋を用いる通常の間接バイパス術と同等の血管内皮細胞増加率を示した。この結果は、DuraGen[®]によって側頭筋と同等の血管新生が誘導されたことを示している。MMD 患者に対する実際の間接バイパス術において、側頭筋を含む皮下組織の代わりに DuraGen[®]を使用することで、正常な皮下組織層を温存し、創傷治癒不全や脱毛などの手術合併症を予防したうえで、従来の間接バイパス術と同様の血管新生をもたらす可能性がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------