

機関番号：17301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ~ 2010

課題番号：21791370

研究課題名 (和文) 血管原性脳浮腫の研究：血液脳関門の観点から

研究課題名 (英文) Vasogenic edema in terms of blood-brain barrier

研究代表者

林 健太郎 (HAYASHI KENTARO)

長崎大学・病院・講師

研究者番号：40404222

研究成果の概要 (和文)：

ラット脳より毛細血管内皮細胞, アストロサイト, ペリサイトを分離培養し, 血液脳関門の *in vitro* モデルを作成した. スタチンを投与することで TEER は約 30% 上昇し, sodium fluorescein の透過性は低下し, バリア機能が上昇した. さらにスタチン投与にて claudin-5 の発現が上昇した. 細胞内除法伝達経路としては GGPP が重要であることを同定した.

臨床症例では特に内頸動脈海綿静脈洞瘻の患者 5 例について臨床像, 血管造影所見, 治療効果などについて分析した. 臨床症例では原因は交通事故 3 例, 転倒・転落 2 例で, 外傷から治療までの期間は 1 ヶ月から 7 ヶ月であった. 血管造影上, 全例で上眼静脈への流出を認め, 眼症状を来した. Cortical reflux を伴っていた症例では脳出血を合併した. シヤント量は high flow 3 例, moderate flow 2 例であった. 治療はシヤント閉塞術を 3 例に, 母血管閉塞術を 2 例に施行した. 治療後に 3 例でシヤントは消失し, 2 例でわずかに残存したが, その後閉塞した. 治療後に眼球突出および結膜充血は改善したが, 1 例で軽度の外転神経麻痺が残存した. 1 例で脳出血による運動性失語と右半身麻痺が残存した.

研究成果の概要 (英文)：

We investigated the effect of pitavastatin on barrier functions of an *in vitro* blood-brain barrier (BBB) model with primary cultures of rat brain capillary endothelial cells (RBEC). Pitavastatin increased the transendothelial electrical resistance (TEER), an index of barrier tightness of interendothelial tight junctions (TJs), at a concentration of  $10^{-8}$  M, and decreased the endothelial permeability for sodium fluorescein through the RBEC monolayer. The increase in TEER was significantly reduced in the presence of isoprenoid geranylgeranyl pyrophosphate, whereas farnesyl pyrophosphate had no effect on TEER. Our immunocytochemical and Western blot analyses revealed that treatment with pitavastatin enhanced the expression of claudin-5, a main functional protein of TJs. Our data indicate that pitavastatin strengthens the barrier integrity in primary cultures of RBEC. The BBB-stabilizing effect of pitavastatin may be mediated partly through inhibition of the mevalonate pathway and subsequent up-regulation of claudin-5 expression.

During a 10-year period, five cases (three men and two women, 17-68 years) of traumatic CCF were treated at the Nagasaki University hospital. They represented ophthalmic symptoms because of drainage to the superior ophthalmic vein, and one case with cortical reflux developed intracranial hemorrhage. All cases were managed with endovascular coil embolization (three arteriovenous shunt occlusion, two parent artery occlusion).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：血液脳関門，脳浮腫，硬膜動静脈瘻

1. 研究開始当初の背景

脳浮腫は脳血管障害や脳腫瘍，頭部外傷の2次性増悪因子として研究されてきた。脳浮腫は細胞性浮腫と血管原性浮腫に大別される。血管原性脳浮腫の責任血管は脳毛細血管と考えられ，脳では血管内を循環する物質が容易に脳に移行できないようになっており，血液脳関門という。

2. 研究の目的

血液脳関門の *in vitro* モデルを作成し，透過性試験を行い，血管原性浮腫の原因細胞およびその機能的変化を評価する。臨床症例における血管原性脳浮腫の病態生理を明らかとすることを目的とした。

3. 研究の方法

ラット脳より毛細血管内皮細胞，アストロサイト，ペリサイトを分離培養し，血液脳関門の *in vitro* モデルを作成した。スタチンを投与し，血液脳関門の機能変化 transendothelial electrical resistance (TEER), sodium fluorescein, Evans blue の permeability を評価した。免疫染色法および蛋白免疫泳動法にて tight junction protein の発現を評価した。スタチン効果の細胞内経路に関しては GGPP と FPP の何れが重要であるか阻害薬を用いて同定した。臨床症例では特に内頸動脈海綿静脈洞瘻の患者5例について臨床像，血管造影所見，治療効果などについて分析した。

4. 研究成果

スタチンを投与することで TEER は約 30% 上昇し，sodium fluorescein の透過性は低下し，バリア機能が上昇した。さらにスタチン投与にて claudin-5 の発現が上昇した。細胞内除法伝達経路としては GGPP が重要であることを同定した。臨床症例では原因は交通事故3例，転倒・転

落2例で，外傷から治療までの期間は1ヵ月から7ヵ月であった。血管造影上，全例で上眼静脈への流出を認め，眼症状を来した。Cortical reflux を伴っていた症例では脳出血を合併した。シャント量は high flow 3例，moderate flow 2例であった。治療はシャント閉塞術を3例に，母血管閉塞術を2例に施行した。治療後に3例でシャントは消失し，2例でわずかに残存したが，その後閉塞した。治療後に眼球突出および結膜充血は改善したが，1例で軽度の外転神経麻痺が残存した。1例で脳出血による運動性失語と右半身麻痺が残存した。使用コイルは detachable coil 6-30本，pushable coil 4-13本，合計17-37本で，コイル費は1,095,000-2,480,000円であった。シャント閉塞術を行った Case 1-3では detachable coil を多く使用し，母血管閉塞術の Case 4, 5では pushable coil を使用した割合が多かった。コイル費はシャント閉塞術では detachable coil を多く使用したため，母血管閉塞術の約2倍であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21件)

1. Hayashi K, Suyama K, Nagata I. Clinical features of unilateral moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 50:378-85, 2010 査読あり

2. Hayashi K, Morofuji Y, Suyama K, Nagata I. Recurrence of subarachnoid hemorrhage due to the rupture of cerebral aneurysms in patient with Sjögren's syndrome. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50, 658-661, 2010 査読あり

3. Hayashi K, Suyama K, Nagata I. A case of traumatic carotid cavernous fistula complicated with intracerebral hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* in press 査読あり

4. 林健太郎, 松尾孝之, 陶山一彦, 永田 泉: 術中超音波診断とナビゲーションシステムの融合. *Neurosonology* 22: 66-69, 2010 査読あり

5. 林健太郎, 森川 実, 堀江信貴, 諸藤陽一, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. 頸動脈ステント留置術でデバイスを用いた穿刺部止血後に総大腿動脈閉塞を来した1例. *Brain Nerve*. 62:173-6, 2010 査読あり

6. 林健太郎, 立石洋平, 陶山一彦, 辻野 彰, 本村政勝, 永田 泉. 脳神経外科診療における stroke care unit の現状と課題. *脳卒中の外科* 38: 105-109, 2010 査読あり

7. 林健太郎, 堀江信貴, 森川実, 宗剛平, 陶山一彦, 永田泉. 外傷性頸動脈海綿静脈洞瘻に対するコイル塞栓術. *Neurosurg Emerg* 15: 44-49, 2010 査読あり

8. Ujifuku K, Matsuo T, Takeshita T, Hayashi Y, Hayashi K, Kitagawa N, Hayashi T, Suyama K, Nagata I. Malignant transformation of craniopharyngioma associated with moyamoya syndrome. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 50:599-603, 2010 査読あり

9. Baba S, Fukuda Y, Mizota S, Hayashi K, Suyama K, Nagata I. Fusiform aneurysm associated with fenestration of the posterior communicating artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 50:568-70, 2010 査読あり

10. Morofuji Y, Morikawa M, Yohei T, Kitagawa N, Hayashi K, Takeshita T, Suyama K, Nagata I. Significance of the T2\*-weighted gradient echo brain imaging in patients with infective endocarditis. *Clin Neurol Neurosurg*. 112:436-40, 2010 査読あり

11. Morofuji Y, Nakagawa S, So G, Hiu T, Horai S, Hayashi K, Tanaka K, Suyama K, Deli MA, Nagata I, Niwa M. Pitavastatin strengthens the barrier integrity in primary cultures of rat brain endothelial cells. *Cell Mol Neurobiol*. 30:727-35, 2010 査読あり

12. Hayashi K, Ushijima R, Matsuo T,

Kitagawa N, Suyama K, Nagata I. The 150th anniversary of Nagasaki University School of Medicine. *Neurosurgery* 65:595-600, 2009 査読あり

13. Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M, Horie N, Kawakubo J, Hiu T, Tsutsumi K, Nagata I. Long-term follow-up of endovascular coil embolization for cerebral aneurysms using 3D time-of-flight MR angiography. *Neurol Res* 2009;31:674-80. 査読あり

14. Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M, Hiu T, Morofuji Y, Suyama K, Nagata I. Observation of the embolus protection filter for carotid artery stenting. *Surg Neurol* 72:532-7, 2009 査読あり

15. 林健太郎, 立石洋平, 北川直毅, 陶山一彦, 辻野 彰, 本村政勝, 永田 泉. 脳神経外科診療における stroke care unit の有用性. *Neurosurg Emerg* 14:42-46, 2009 査読あり

16. Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M, Hiu T, Morofuji Y, Suyama K, Nagata I. MicroNester coil for neurointervention. *J Neurosurg*. 2009;110:40-3. 査読あり

17. Hayashi K, Kitagawa N, Takai H, Nagata I. Carotid artery stenting via a femoral bypass graft: technical note. *Surg Neurol*. 2009;71:720-4. 査読あり

18. 林健太郎, 北川直毅, 森川 実\*, 諸藤陽一, 陶山一彦, 永田 泉. 脳動脈瘤塞栓術中にマイクロカテーテルの離断をきたし, 異物除去鉗子にて回収した1例. *No Shinkei Geka* 37:485-490, 2009 査読あり

19. 林健太郎, 北川直毅, 森川 実\*, 諸藤陽一, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. 多孔性ゼラチン粒ジェルパートを用いた頭頸部腫瘍塞栓術. *No Shike Geka* 37: 651-656, 2009 査読あり

20. 林健太郎, 北川直毅, 森川 実\*, 諸藤陽一, 宗 剛平, 松尾孝之, 陶山一彦, 永田 泉. ジェルパートを用いた髄膜腫に対する塞栓術: 症例報告 *Journal of Neuroendovascular Therapy* 3:34-38, 2009 査読あり

21. 林健太郎, 北川直毅, 森川 実, 日宇 健, 諸藤陽一, 陶山一彦, 永田 泉. embolus protection filter を用いたステント留置術で shower embolism をきたした内頸動脈狭窄

症の1例. Brain and Nerve 61:83-87, 2009  
査読あり

[学会発表] (計 26 件)

1. Hayashi K, Matuso T, Horie N, Suyama K, Nagata I, Usefulness of ultrasonography with burr-hole transducer at the burr-hole surgery, The 8th China-Japan Friendship Neurosurgical Symposium, Chengdu, China, 2010 June 20 2010, Congress Handbook p108, 2010

2. 林健太郎, 堀江信貴, 森川 実, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. 外傷性頸動脈海綿静脈洞瘻に対する血管内治療の検討. 第 15 回日本脳神経外科救急学会

3. 林健太郎, 豊田啓介, 宗 剛平, 堀江信貴, 陶山一彦, 永田 泉. 急性大動脈解離に致命的脳梗塞を合併した1例. 第 29 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 福岡 2010. 8. 28

4. 林健太郎, 堀江信貴, 森川 実, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. CEA 病理標本と CAS 中に回収されたデブリスの対比. 第 9 回日本頸部脳血管治療学会 2010. 4. 22-24 横浜

5. 林健太郎, 松尾孝之, 鎌田健作, 堀江信貴, 陶山一彦, 永田 泉. 脳神経外科診療における小型ポータブル超音波診断の有用性. 第 29 回日本脳神経超音波学会総会 2010. 7. 8-10 岡山

6. 林健太郎, 上之郷眞木雄, 堀江信貴, 陶山一彦, 永田 泉. 未破裂脳動脈瘤治療の実態. 第 35 回日本脳卒中学会総会 2010. 4. 15-17 盛岡

7. 林健太郎, 堀江信貴, 森川 実, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. 脳神経血管内治療後に穿刺部偽性動脈瘤を来した外科手術を行った2例. 第 11 回小倉脳神経 IVR カンファレンス 2010. 2. 6-7 大分

8. 林健太郎, 堀江信貴, 陶山一彦, 永田泉. 類もやもや病に関する全国調査結果. 第 69 回日本脳神経外科学会総会 2010. 10. 27-29 福岡

9. 林健太郎, 宗 剛平, 堀江信貴, 陶山一彦, 永田 泉. CAS 中に回収されたデブリスの同定: CEA 病理標本と対比して. 第 26 回日本脳神経血管内治療学会総会 2010. 11. 18-20 小倉

10. 林健太郎, 堀江信貴, 森川 実\*, 宗 剛

平, 陶山一彦, 永田 泉. traumatic CCF に対する血管内治療. 第 26 回日本脳神経血管内治療学会総会 2010. 11. 18-20 小倉

11. 林健太郎. イブニングセミナー症例提示 (内頸動脈狭窄症, 脳動脈瘤). 第 26 回日本脳神経血管内治療学会総会 2010. 11. 18-20 小倉

12. 林健太郎, 北川直毅, 森川 実\*, 諸藤陽一, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. Embolus protection filter の病理学的検討. 第 8 回日本頸部脳血管治療学会 2009. 5. 29. -30 小倉

13. 林健太郎, 森川 実, 川原一郎, 中本守人, 北川直毅, 宗 剛平, 諸藤陽一, 陶山一彦, 永田 泉. CAS の術前診断における MRI の有用性. 第 8 回日本頸部脳血管治療学会 2009. 5. 29. -30 小倉

14. 林健太郎, 堀江信貴, 森川 実\*, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. 硬膜動静脈瘻塞栓術における治療成績と経済性を考慮したコイル選択. 第 10 回近畿脳神経血管内治療学会 2009 年 9 月 2 日 大阪

15. 林健太郎, 松尾孝之, 陶山一彦, 永田 泉. 術中エコーとナビゲーションシステムの融合. 第 28 回日本脳神経超音波学会 2009. 7. 10-12 大阪

16. 林健太郎, 松尾孝之, 陶山一彦, 永田 泉. バイパス術訓練における動物実験用手術機器の有用性. 第 18 回脳神経外科手術と機器学会 2009. 4. 23-4. 25 秋田

17. 林健太郎, 宗剛平, 諸藤陽一, 北川直毅, 陶山一彦, 永田 泉. もやもや病に対する血行再建術後の症候性過灌流症候群の特徴. 第 38 回日本脳卒中の外科学会 2009. 3. 20-22 松江

18. 林健太郎, 上之郷眞木雄 \*, 北川直毅, 陶山一彦, 永田 泉. 自己免疫疾患を合併したくも膜下出血例の臨床的特徴. 第 34 回日本脳卒中学会 2009. 3. 20-22 松江

19. 林健太郎, 北川直毅, 陶山一彦, 立石洋平, 辻野彰, 本村政勝, 永田泉. 脳神経外科診療における Stroke Care Unit の現状と課題. 第 34 回日本脳卒中学会 2009. 3. 20-22 松江

20. 林健太郎, 北川直毅, 陶山一彦, 立石洋平, 辻野彰, 本村政勝, 永田泉. 脳神経外科診療における Stroke Care Unit 利用の実際

第 14 回日本脳神経外科救急学会 2009. 1. 15-17  
さいたま

21. 林健太郎, 堀江信貴, 森川 実, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. ステンント留置術後 Angioguard filter の観察法. 第 25 回日本脳神経血管内治療学会総会 2009. 11. 18-11. 21 富山

22. 林健太郎, 堀江信貴, 森川 実\*, 宗 剛平, 陶山一彦, 永田 泉. 硬膜動静脈瘻塞栓術における血管原性脳浮腫の検討. 第 25 回 23. 日本脳神経血管内治療学会総会 2009. 11. 18-11. 21 富山

24. 林健太郎, 宗 剛平, 堀江信貴, 陶山一彦, 永田 泉. 片側性もやもや病に関する全国調査結果. 第 68 回日本脳神経外科学会総会 2009. 10. 13-14 東京

25. 林健太郎, 宗剛平, 堀江信貴, 陶山一彦, 永田 泉. 血行再建術後の過灌流症候群の特徴: もやもや病とその他の疾患との比較. 第 28 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 2009. 8. 22 東京

26. Kentaro Hayashi, Takayuki Matuso, Nobutaka Horie, Kazuhiko Suyama, Izumi Nagata. Usefulness of ultrasonography with burr-hole transducer at the burr-hole surgery. The 11th Kyushu and Young-Honam Neurosurgical Joint Meeting in Gwangju 2009. 11. 6-8 Gwangju, Korea

〔図書〕(計 5 件)

1. 林健太郎, 堤圭介, 永田泉. もやもや病, EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 p42-45, MEDICAL VIEW 東京, 2010

2. 林健太郎, 永田泉. 血管内治療か内膜剥離術か, 新・心臓病診療プラクティスシリーズ 15 血管疾患を診る・治す 文光堂 284-285, 2010 東京

3. 林健太郎. 脳血管内治療必須知識, ガイディングカテーテルの基本手技, MEDICAL VIEW 東京 140-147, 2010

4. 林健太郎, 永田泉. 頭頸部の外科的治療, 血管診療テキスト Vascular Lab p266-269, メディカ出版 大阪 2010, 2010

5. 高橋淳, 林健太郎, 永田泉. 脳梗塞外科治療. 脳神経外科周術期管理のすべて Medical View p94-106, 2009

〔産業財産権〕  
○出願状況 (計 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計◇件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

第 25 回日本脳神経血管内治療学会総会優秀ポスター賞金賞

第 26 回日本脳神経血管内治療学会総会優秀ポスター賞銅賞

永田泉, 林健太郎. 片側もやもや病・類もやもや病に関する全国調査結果. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 平成 21 年度 研究報告書 7-9, 2010

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
林 健太郎 (HAYSHI KENTARO )

研究者番号: 40404222

(2) 研究分担者 ( )

研究者番号:

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号: