

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592098

研究課題名(和文) 直接血管吻合によらない脳血流改善治療法の開発

研究課題名(英文) A development of the treatment method without direct bypass for cerebral hypoperfusion

研究代表者

大森 雄樹 (Ohmori, Yuki)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：60599116

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：慢性脳血流低下は、頭蓋内主幹動脈閉塞・狭窄症や、もやもや病などに見られる病態である。この病態は、脳梗塞や、認知機能障害の一因となっており、今後の高齢化の加速に伴い、その患者数は増加すると予想される。これに対して、有効で低侵襲な治療法を開発すべく研究を行った。作成した慢性脳血流低下ラットモデルに間接血行再建術を施した上で、G-CSFを投与したところ有意な血管新生効果を認めた。また、臨床の慢性脳血流低下患者に直接及び間接血行再建術を行い、脳血管造影で評価すると、中硬膜動脈と浅側頭動脈からの血管新生効果が高いことがわかった。従って、動物実験で行った方法は臨床的にも有効である可能性が強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：Chronic cerebral hypoperfusion is found in diseases such as major intracranial artery stenosis or occlusion and moyamoya disease. Chronic hypoperfusion conditions often cause cerebral infarction and Cognitive dysfunction. It is expected that the number of patients increases due to the acceleration of aging in the future. Therefore we studied in order to develop a minimally invasive and effective treatment. There were significant angiogenic effect when we performed indirect revascularization and administered G-CSF in chronic cerebral hypoperfusion rat model. Moreover, it was found that the angiogenic effect of superficial temporal artery and the middle meningeal artery was high when we evaluated the chronic cerebral hypoperfusion patients by cerebral angiography after direct and indirect revascularization. Therefore, it was suggested strongly that the method we have performed in animal experiments might be effective in clinically.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：慢性脳血流低下 G-CSF 血管新生 間接血行再建術

1. 研究開始当初の背景

慢性的脳血流低下は、脳内の主幹動脈閉塞・狭窄症、や“もやもや病”などに見られる病態である。この病態は脳梗塞の原因となるばかりではなく認知症の一因となっており、今後の高齢化の加速に伴いその患者数はますます増加すると予想される。

<本病態に対する治療と問題点>

(1) 内科的治療：抗血小板などの薬剤投与
脳血流を直接改善させる訳ではない

(2) 外科的治療：脳血管のバイパス術 限られた症例のみ適応、高齢者は高リスク

以上を踏まえ、今回の研究では早期の臨床応用を可能にすべく、低侵襲で技術的に容易な間接バイパス手術と早期に臨床応用可能な G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) と、バナジン酸の2つの分子に注目した。

2. 研究の目的

今回の研究は成人慢性脳血流低下例に対し、どのような脳血流の状態であっても有効で、安全に脳血流を改善させる治療法を開発し、早期に臨床応用可能とする事を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 慢性脳血流低下例に対する<間接バイパス法 + G-CSF>治療の臨床応用を開始する。

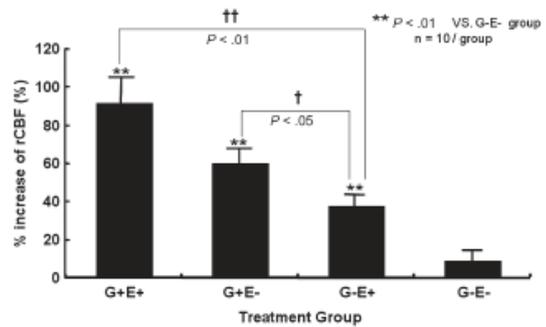
(2) 実験的慢性脳血流低下例に対する、間接バイパス手術とG-CSF / バナジン酸併用投与による更に強力な脳血流改善法を確立する。

(3) 慢性脳血流低下の病態下に見られる神経細胞死に対しG-CSF / バナジン酸投与による高い神経細胞保護効果、神経幹細胞増殖・分化効果を得る。

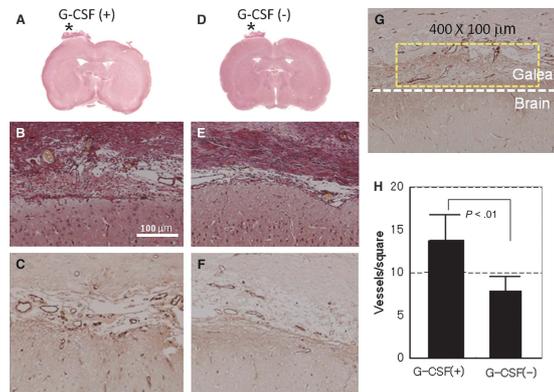
(4) 上記と平行して間接バイパス手術時の血管新生に関わるメカニズム / 因子を明らかにする。

4. 研究成果

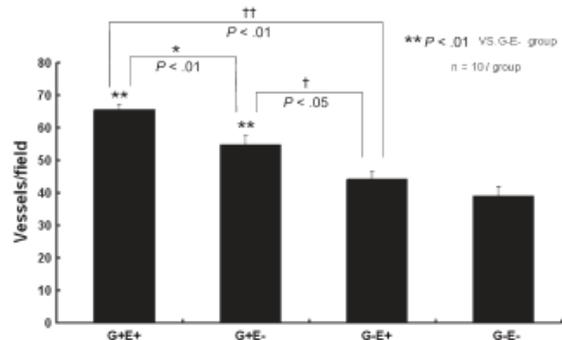
まず、慢性脳血流低下モデルラットを作成し、間接血行再建術 + G-CSF 投与実験を行い解析を行った。その結果、脳血流と血管数の有意な増加と G-CSF による間接血行再建術の血管新生増幅効果を認め、その成果が2011年に Neurosurgery に掲載された。



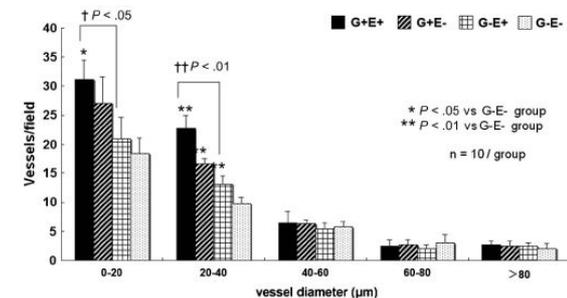
間接血行再建術 + G-CSF による血流増加効果が示された。



graft 接触面で血管新生効果が高い事がわかる。



間接血行再建術により血管数が増加し、更に G-CSF を投与することで、その効果が増幅。

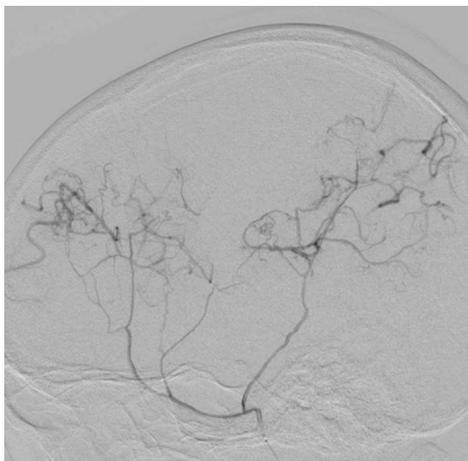


Vasculogenesis < Angiogenesis を示している。

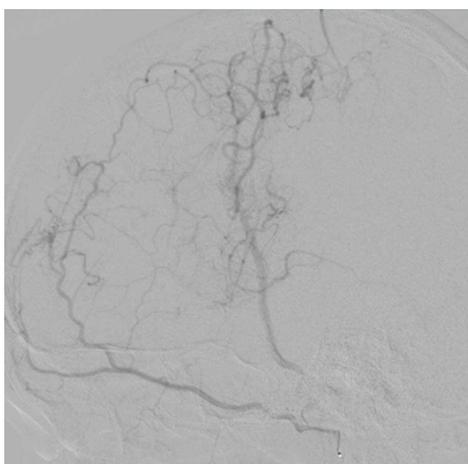
次に、間接血行再建術 + G-CSF + バナジン酸の投与実験を行ったが、間接血行再建術 +

G-CSF 投与群に対して、血流増加傾向は認められたが、統計学的に有意な血流上昇は認めなかった。また、バナジン酸の追加により更なる有意な脳血流改善効果は示されなかったが、免疫染色とウェスタンブロット法により血管内皮細胞の分化誘導効果と血管内皮前駆細胞の活性化を認め、G-CSF とバナジン酸の血管新生効果が示唆された。神経幹細胞に関しては、今回有意な増殖効果は認めなかった。

臨床的には、慢性脳血流低下を示す代表的な疾患であるもやもや病に対して、直接及び間接血行再建術を行い、どの血管からの血管新生効果が高いか脳血管造影を用いて検証した。結果は、直接法、間接法共に浅側頭動脈と中硬膜動脈が有意に血管新生効果を示した。従って、動物実験で得られた側頭筋及び硬膜を用いた間接血行再建術による血管新生効果が臨床的にも有効であることが示唆された。この研究成果を、国内で行われた脳神経外科学会総会と脳卒中学会総会で発表した。



中硬膜動脈からの血管新生効果



浅側頭動脈からの血管新生効果

以上の結果を踏まえて、慢性脳血流低下を示す患者に対して、従来の直接及び間接血行再建術を行い、脳血流改善効果不十分の場合に G-CSF を投与する臨床試験を進めている。

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 1 件)

Yuki Ohmori, Motohiro Morioka, Jun-ichi

Kuratsu 他 2 名、Granulocyte colony

-stimulating factor enhances the angiogenetic effect of indirect bypass surgery for chronic cerebral hypoperfusion in a rat model. Neurosurgery 68巻

1372-1379、2011、査読有、

DOI:10.1227/NEU.0b013e31820c0289

〔学会発表〕(計 2 件)

大森雄樹、選択的血管撮影を用いたもやもや病に対する血行再建術後評価、日本脳神経外科学会総会、2012年10月18日、大阪

大森雄樹、超選択的血管撮影を用いたもやもや病に対する血行再建術後評価、Stroke2013、2013年3月22日、東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 0 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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大森 雄樹 (Ohmori, Yuki)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医
師

研究者番号：60599116

(2) 研究分担者

倉津 純一 (Kuratsu, Jun-ichi)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：20145296

森岡 基浩 (Morioka, Motohiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：20295140

矢野 茂敏 (Yano, Shigetoshi)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号：60332871

河野 隆幸 (Kawano, Takayuki)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：50448536

(3) 連携研究者

()

研究者番号：