

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462235

研究課題名(和文)放射線および塞栓術が脳の血管内皮細胞、微小循環に与える影響に関する研究

研究課題名(英文)Effect of radiosurgery and transarterial embolization on the endothelium of cerebral AVMs

研究代表者

栗田 浩樹(Kurita, Hiroki)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：70262003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ラットの頸動静脈吻合による脳動静脈奇形モデルおよび臨床例から、radiosurgeryおよび血管内塞栓術後に血管が閉塞するまでの血管構築の変化を、内皮細胞(CD34)、血管平滑筋(SMA)、内弾性板(EVG)、基底膜(Collagen IV)の各障害マーカーで免疫組織学的に検索して同定した。具体的には血管内塞栓術1日後より、またradiosurgery後には3カ月後より内皮細胞でVEGFが発現し、その後、内皮下組織から血管平滑筋に増殖性vasculopathyを生じて血管壁全体に変性が進展する事が確認された

研究成果の概要(英文)：Effect of irradiation or trans-arterial embolization on endothelium of cerebral arteriovenous malformations remains to be elucidated. We clarified the significant role of vascular endothelial growth factor in proliferative vasculopathy following those interventions in rat cerebral arteriovenous malformation model and surgical specimens.

研究分野：脳血管障害学

キーワード：脳動静脈奇形 radiosurgery 血管内塞栓術 VEGF

1. 研究開始当初の背景

近年、定位的手法を用いて病変に局限した一回大量照射を行うRadiosurgery(定位的放射線治療)とカテーテルによる脳血管内手術が脳血管外科領域で急速に普及し、臨床上明らかな有効性が確認されている。特に両者は脳動静脈奇形(AVM)に対しては従来の開頭手術にかわる低侵襲な治療法として確立し、また最近本邦で新しい塞栓物質(onyx)が認可された事と相まって治療件数も飛躍的に増加しているが、その作用機序や長期的な副作用に関しては未だ解明されておらず、一回大量照射や塞栓物質が正常脳血管に与える生物学的効果に関する基礎的知識も極めて乏しい。治療件数の増加を相まって、最近ではradiosurgery後や塞栓術後に重篤な脳浮腫を生じる症例も散見されるが、その機序は不明であり、有効な予防手段は存在しない。

我々は現在までの研究で、中枢神経系において髄鞘の形成や維持に関わるoligodendrogliaが一回大量照射数時間後に選択的にapoptosisに陥る事を証明し、この急性期障害が遅発性の脱髄性白質脳症のtriggerになっている事など明らかにしてきたが、本現象のみで脳浮腫の発生を説明する事はできず、血管内皮障害を中心とする一回大量照射、あるいは塞栓物によるvasculopathyの機序の解明が急務である。

2. 研究の目的

本研究は、ラットの頸動静脈吻合による脳動静脈奇形モデルを作成してradiosurgeryおよび血管内塞栓術を行い、血管が閉塞するまでの形態学的変化およびその分子機構の一端を明らかにする事を目的とする。具体的には血管内皮細胞に注目し、その機能障害の指標として術後のprotein kinase C (PKC)活性の亢進によるサイトカインの産生増加、特に強い血管透過性亢進作用を有するvascular endothelial growth factor (VEGF)の増加を定量化し、照射線量や塞栓物質の濃度と血管内皮細胞障害との関係を明らかにし、同時に実勢にradiosurgeryや血管内塞栓術後に手術摘出した臨床例と比較検討する事を目的とする。

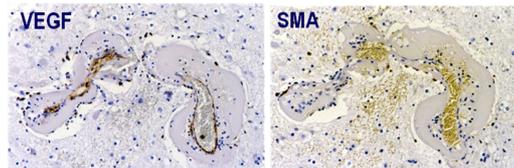
3. 研究方法

ラットの内頸動脈と頸静脈を血管吻合して脳動静脈奇形モデルを作成し、0,10,20Gy

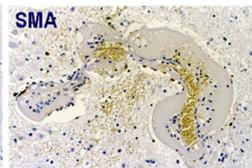
の局所一回大量照射(radiosurgery)、高濃度および低濃度のonyxによる塞栓術を施行して、1日後および1,3,6,12,24ヶ月後にsacrificeして灌流固定し、血管構築の変化を、内皮細胞(CD34)、血管平滑筋(SMA)、内弾性板(EVG)、基底膜(Collagen IV)の各障害マーカーで免疫組織学的に検索して障害部位を同定する。また、protein kinase C (PKC)およびvascular endothelial growth factor (VEGF)の発現をin situで免疫組織学的に定量化し、血管閉塞と血管内皮障害、血管新生の関係を経時的に定量化し、実際の臨床例での手術所見や手術摘出標本と比較検討する。

4. 研究成果

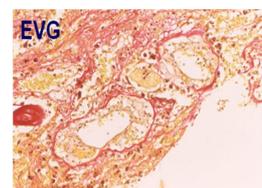
現在までの研究で、血管内塞栓術1日後より、またradiosurgery後には3カ月 6カ月後より内皮細胞でVEGFが発現し(図1)、その後、血管平滑筋(図2)、内弾性板(図3)及び基底膜の障害(図4)が経時的に進行し、内皮下組織の増殖性vasculopathyを生じて血管壁全体に変性が進展する事が確認され、現在論文を投稿中である。臨床例ではそのような変性脳動静脈奇形の摘出に伴う出血は少なく、組織学的にも同様の増殖性vasculopathyが生じている事も確認された。



(図1)



(図2)



(図3)



(図4)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

1. Ikada S, Takai K, Kikkawa Y, Takeda R, Ikeda T, Kurita H: Ruptured posterior spinal artery aneurysm: intraoperative and

- histopathological findings with appreciable thrombosis. Spine J [Epub ahead of print] 2016
2. Takai K, Kurita H, Hara T, Kawai K, Taniguchi M: Influence of indocyanine green angiography on microsurgical treatment of spinal perimedullary arteriovenous fistulas. Neurosurg Focus (in press)
 3. 栗田浩樹、吉川雄一郎、池田俊貴、竹田理々子、中島弘之、山口陽平: 脳動静脈奇形直達術の治療判断と合併症回避のための手術手技. 脳外誌 25: 33-41, 2016
 4. Ogura T, Takeda R, Ooigawa H, Nakajima H, Kurita H: Effect of diltiazem on sympathetic activity in patients with hyperacute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 120: 47-50, 2015
 5. 栗田浩樹、竹田理々子、池田俊貴、吉川雄一郎、伏原豪司、大井川秀聡、小倉丈司、石原正一郎: 脳動脈瘤・脳動静脈奇形に対する hybrid 手術の現状と展望: 直達術の立場より. 脳外誌 24: 173-179, 2015
 6. Nakajima H, Takeda R, Ooigawa H, Araki R, Kurita H: Factors associated with blunt cerebrovascular injury in patients with cervical spine injury. Neurol Med Chir (Tokyo) 34: 379-386, 2014
 7. 栗田浩樹、大井川秀聡、竹田理々子、池田俊貴、吉川雄一郎、伏原豪司、石原正一郎: Multimodal treatment 時代の AVM 直達術: technical considerations. Mt.Fuji Workshop on CVD 32: 19-23, 2014
- [学会発表](計 12 件)
1. Kurita H, Kikkawa Y, Takeda R, Ikeda T, Nakajima H, Ookuma M, Sato H, Uramaru K, Teranishi A, Suzuki S: Innovations in cerebral arteriovenous malformation surgery in current multimodal/ARUBA aftermath era. 8th European-Japanese Cerebrovascular Congress (16/6/22-24, Zurich, Switzerland)
 2. Kurita H: Basic AVM surgery. The WFNS foundation Rabat cerebrovascular and endovascular live seminar for young African Neurosurgeons. (16/5/11-12, Rabat, Morocco)
 3. Kurita H: Current technologies and techniques for AVM surgery in hybrid OR: operative nuances. 7th Japanese-Indian Neurosurgical Conference (16/5/17-18, Osaka, Japan)
 4. Kurita H, Kikkawa Y, Ikeda T, Takeda R, Ooigawa H, Yamaguchi Y, Isihara S: Current technique for AVM surgery in hybrid OR. 15th Interim Meeting of the World Federation of Neurosurgical Societies. (15/9/8-12, Rome, Italy)
 5. 栗田浩樹、吉川雄一郎、池田俊貴、竹田理々子、中島弘之、Tiezzi Giacomo、池上方基、寺西亮雄、武裕士郎、小倉丈司、大井川秀聡: hybrid surgery 時代の AVM に対する外科治療戦略. 第 74 回日本脳神経外科学会学術総会 (15/10/14-16 札幌)
 6. Kurita H, Takeda R, Ikeda T, Kikkawa Y, Fushihara G, Yamaguchi Y, Ueno R, Yokosako S, Ikeda S, Kayahara T, Ikegami M, Take Y, Ooigawa H: Innovations in cerebral AVM surgery in hybrid operating theater. 11th International Congress on Cerebrovascular Surgery (ICCVS) (14/12/11-14, Bentan, Indonesia)
 7. 栗田浩樹、竹田理々子、山根文孝、池田俊貴、吉川雄一郎: Hybrid Surgery を中核とする AVM の治療戦略と成績. 第 73 回日本脳神経外科学会学術総会 (14/10/9-11 品川)
 8. Kurita H, Takeda R, Ikeda T, Kikkawa Y, Fushihara G, Ooigawa H: Current techniques and settings for minimally invasive AVM surgery in hybrid operating theater. 2nd International Congress on Minimally Invasive Neurosurgery (14/9/12-14, Xi'an, China)

9. Kurita H, Takeda R, Ikeda T, Kikkawa Y, Ooigawa H: Current technique for AVM surgery in Hybrid OR: operative nuances. 7th European-Japanese Stroke Surgery Conference (14/6/25-28, Verona, Italy)
10. 栗田浩樹: 脳動脈瘤・脳動静脈奇形に対する hybrid 手術. 第 3 4 回日本脳神経外科コンgres 総会(14/5/16-18 大阪)
11. 栗田浩樹, 大井川秀聡, 竹田理々子, 池田俊貴, 吉川雄一郎, 伏原豪司, 大塚宗廣: 高難易度脳動脈瘤・脳動静脈奇形に対する hybrid 手術の応用. 第 23 回脳神経外科手術と機器学会(14/4/18-19 福岡)
12. 栗田浩樹, 石原正一郎, 大井川秀聡, 山根文孝, 竹田理々子, 神山信也, 池田俊貴, 石原秀章: 高難易度脳動脈瘤・脳動静脈奇形に対する hybrid 手術の初期治療経験. 第 39 回日本脳卒中学会総会・第 43 回日本脳卒中の外科学会学術総会 (STROKE 2014) (14/3/13-15 大阪)

〔図書〕(計 3 件)

1. 栗田浩樹: 第 3 章. 脳動静脈奇形の治療-II. 脳 AVM (S&M grade III-IV) の外科治療. 中瀬裕之(編), プライム脳神経外科 第 3 巻: 脳・脊髄動静脈奇形と頭蓋内・脊髄硬膜動静脈瘻, 三輪書店, 東京, 2016.
2. 栗田浩樹: V. 各論-外科治療、血管内治療の適応決定- 5. 脳動静脈奇形. a. 成因と自然歴. 脳神経外科診療プラクティス 5. 無症候性脳血管障害を解く, 飯原弘二(編), 文光堂, 東京, 2015, pp280-283
3. 栗田浩樹: V. 脳出血と血管奇形. 2. 各種脳出血の急性期治療. d. 脳動静脈奇形による出血の急性期マネジメントと治療戦略. 清水宏明(編), 脳神経外科診療プラクティス 1: 血管障害の急性期マネジメント, 文光堂, 東京, 2014, pp.170-172.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗田 浩樹 (KURITA Hiroki)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号: 70262003

(2) 研究分担者

大井川 秀聡 (OOIGAWA Hidetoshi)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 60626513

林 健 (HAYASHI Takeshi)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40314679

竹田 理々子 (TAKEDA Ririko)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号: 70649847

(2015 年 4 月 10 日: 削除)

中島 弘之 (NAKAJIMA Hiroyuki)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号: 50406469

(2013 年 11 月 20 日: 削除)

吉川 信一郎 (YOSHIKAWA Shinichiro)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号: 80649525

(2013 年 11 月 20 日: 削除)

池田 俊貴 (IKEDA Toshiki)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号: 90406968

(2013 年 11 月 20 日-2015 年 4 月 10 日)

吉川 雄一郎 (KIKKAWA Yuichiro)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号: 80423515

(2014 年 5 月 23 日: 追加)