

令和元年6月14日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16638

研究課題名(和文) 器質的疾患としての脳卒中後うつ状態の解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Investigation for the relationship between chronic hypoperfusion-induced white matter injury and depressive state.

研究代表者

江頭 裕介 (Egashira, Yusuke)

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：50547677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中後に白質神経傷害(WMI)が引き起こす軽微な神経症状や続発するうつ状態は、これまで研究・治療ターゲットとしては重視されていなかった。本研究では動物モデルを用い、脳卒中後のWMIとうつ状態との器質的関連性を調査することを目的とした。マウス両側総頸動脈閉塞モデルで慢性期にWMIが惹起されたが、予想に反して自発運動の低下や学習記憶障害は発生しなかった。WMIの免疫組織学的変化や、ヒトと動物モデルの相違について更なる検討が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血管障害は死亡や寝たきりなどの高度の後遺症を引き起こす重篤な疾患であるため、軽度の後遺症、特にうつ状態や高次脳機能障害は治療・研究対象としてより重要視されてはいなかった。脳血管障害による粗大な症状のみならず、後遺症が軽微に止まった症例の社会的予後の改善に、より主眼を置いた今後の研究の進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated the relationship between chronic hypoperfusion-induced white matter injury (WMI) and depressive state or memory disturbance. We successfully induced chronic white matter injury in mice bilateral common carotid artery occlusion (BCCAO) model. In the BCCAO mouse, cerebral hypoperfusion was induced and WMI was developed in the chronic stage. Similar to human clinical settings, apparent paresis or major neurological deficit was not occurred in BCCAO mice. Unexpectedly, we were not able to confirm the relationship between chronic WMI and depressive state. We also fail to confirm the relationship between WMI and cognitive decline. Further clinical and basic researches that focusing on the mechanism of WMI-induced depression or cognitive decline are warranted.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：白質神経傷害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

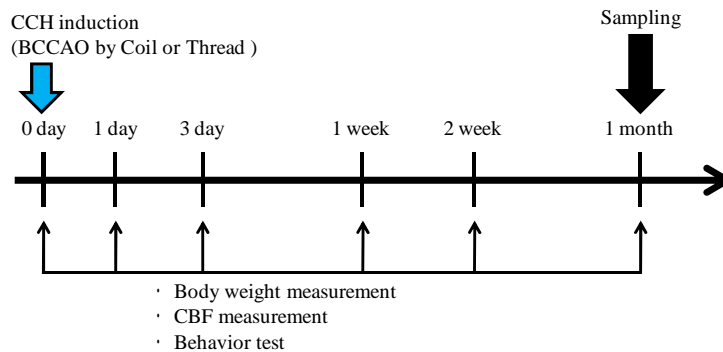
脳卒中後にうつ状態をきたしやすいことは臨床的に、また社会的にも広く知られている。疾患である性質上、脳卒中治療においては粗大な後遺症低減に主眼が置かれており、日常生活可能となった症例は良好な回復例とみなされ、うつ状態の発症や関連する認知機能低下についてはこれまで軽視されがちであった。しかしながら、日常生活復帰例におけるうつ状態や認知機能低下による社会活動の制限は潜在的な社会問題であるといえる。脳卒中に対する基礎研究の進歩はまさに日進月歩であるが、脳卒中後のうつ状態はこれまで後遺障害に由来する反応性ものとみなされることが多く、器質的神経損傷との関連については基礎研究の盲点になっていたと言える。

2. 研究の目的

これまで脳卒中後のうつ状態は後遺障害に由来する反応性のもものとみなされてきた。このため、器質的神経損傷との関連については基礎研究の盲点になっていたといえる。本研究では、脳卒中後のうつ状態には器質的責任病巣があり、さらに白質神経傷害がその主要な責任病巣であると仮定し、種々の脳卒中動物モデル（特に白質傷害を選択的に惹起可能なマウス両側総頸動脈閉塞モデルまたはクモ膜下出血モデル）を用い脳卒中後白質神経傷害とうつ状態の関連、およびうつ状態発症抑制のための治療ターゲットとしての白質神経傷害の機序や治療可能性を検討することを目的とする。

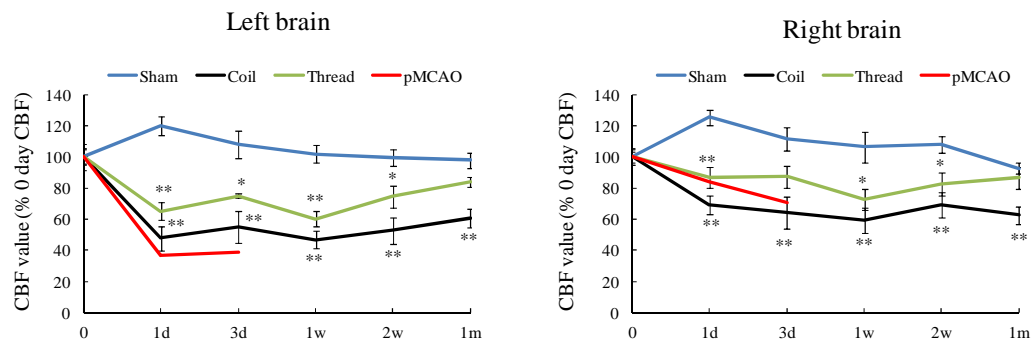
3. 研究の方法

ddY 雄性マウスの両側総頸動脈に内径 0.18mm のマイクロコイルを装着し(BCCAO モデル)、処置後 1、3、7、14、21、28 日後の脳血流量と行動所見(Garcia test、Grid walking test、Open field test、Tail suspension test、Y-maze test)を測定した。比較として、縫合用糸による片側左総頸動脈結紮モデル(Thread)と中大脳動脈永久閉塞モデル(pMCAO)を作製し同様な評価を行った。



4. 研究成果

(1) マウス BCCAO モデルにおけるレーザースペックル計を用いた脳血流評価：下図のとおり、コイルを用いた BCCAO 群においては、導入 1 日後より sham 群と比較し、両側とも有意な血流低下が確認された。この血流低下効果は、導入後 1 ヶ月の時点でも維持されていた。

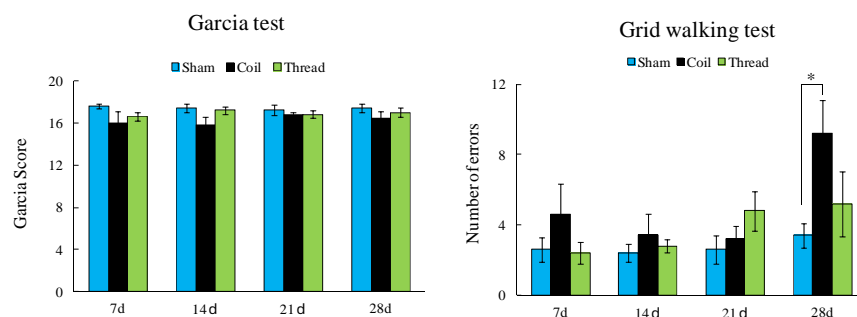


Data are expressed as mean \pm SEM. ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, vs. Sham. Statistical significance was determined by Dunnett's test. (n = 1 or 5)

(2) BCCAO マウスにおける白質傷害の証明：BCCAO 導入 1 ヶ月後にマウスを安楽死させ、脳標本を摘出した。BCCAO 群では sham 群と比較し、白質神経線維の粗雑化が見られることが確認された。一方、大脳皮質には明らかな変化は認められなかった。

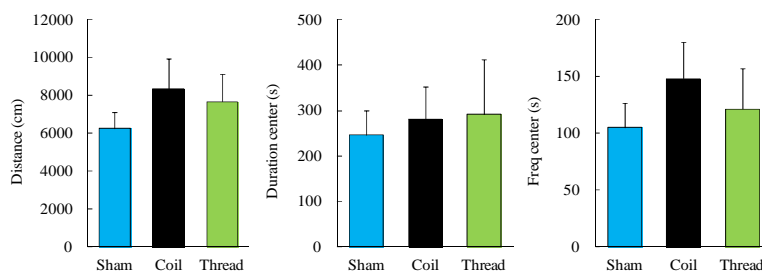
(3) 神経学的評価：Garcia score を用いた粗大な神経症状の評価においては、sham 群と比較し、BCCAO 群で有意な神経症状は呈していなかった（次図左）。Grid walking test において 1 ヶ月

後の踏み外し回数ミスが BCCAO 群では有意な増加が見られた（次図右）。



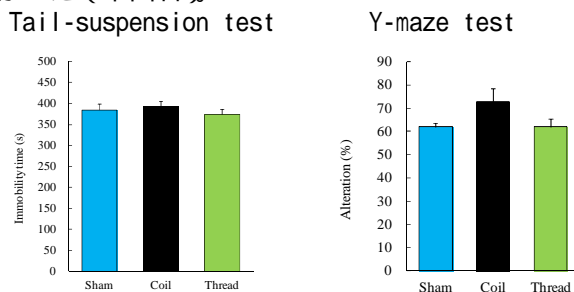
Data are expressed as mean \pm SEM. ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, vs. Sham. Statistical significance was determined by Dunnett's test. (n = 5)

(4) 精神行動評価：モデル作成後 1 ヶ月での open-field test を用いた自発運動の評価においては、BCCAO 群と sham 群との間で、明らかな差は見られなかった（下図）。



Data are expressed as mean \pm SEM.

また、マウスの抑うつ様行動を評価する方法として開発された tail-suspension test による抑うつ状態の群間比較を行ったが、BCCAO 群と sham 群において、有意な差は見られなかった（下図左）。さらに、学習記憶障害の評価方法である Y-maze 試験においても、各群間で明らかな差を見出すことはできなかった（下図右）。



Data are expressed as mean \pm SEM.

マウス BCCAO モデルにより、粗大な神経症状を呈さない慢性期白質傷害を誘導した。我々はこの状態により抑うつ状態や学習記憶傷害が引き起こされると仮定していたが、そのような症候を動物モデルで確認することはできなかった。白質傷害の免疫組織学的変化や、ヒトと動物モデルの相違について更なる検討が必要であると考えている。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

第 34 回スパズム・シンポジウム. 福岡, 2018.3.15

江頭裕介, 榎本由貴子, 山内圭太, 岩間 亨: クモ膜下出血後慢性期における白質神経組織萎縮の臨床的特徴と意義.

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
岐阜大学医学部脳神経外科
<https://www.med.gifu-u.ac.jp/neurosurgery/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。