

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09311

研究課題名（和文）既往脳卒中症状再燃に対する感染症の関連と脳拡散テンソル画像による病変可視化の試み

研究課題名（英文）Development of an animal model of post-stroke recrudescence and its imaging with diffusion tensor imaging

研究代表者

赤松 洋祐（Akamatsu, Yosuke）

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：70835280

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：脳梗塞モデルの慢性期に全身性炎症を惹起して既往の脳卒中症状の再燃を再現し、拡散テンソル画像を用いた病変の可視化と組織学的検討から神経障害の機序解明を目指した。動物実験で、炎症を惹起した脳梗塞モデルの大脳白質の障害をfractional anisotropy値をもとに評価を試みたが、MRI設置施設移動に伴い撮像条件が安定せず、炎症を惹起していないモデルとの差を見出せなかった。その他、既往の脳卒中症状の再燃に関わる文献レビューから、脳卒中後疲労や認知機能障害など脳卒中患者の長期転帰に関わる病態が脳実質に対する自己免疫応答に関わり、既往脳卒中症状再燃の病態と類似する可能性があることを論文化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既往脳卒中症状の再燃は、救急外来に脳卒中症状で来院する患者さんの10%を占めることが知られているが、病態は不明で治療法は確立していない。本研究では、動物モデルにおいて放射線画像上の大脳白質障害を指摘するに至らなかった。しかし、動物を用いた基礎研究や実際の患者さんの検体を用いた臨床研究から、脳卒中後の長期的な患者転帰に関わる脳卒中後疲労や認知症は脳細胞に対する免疫応答を介して起こることが示唆され、感染症を契機に起こることが多い既往脳卒中症状の再燃の病態に類似することは学術的意義がある。また、これらの病態の更なる解明が進むことで、脳卒中が後発する高齢者のADL改善が期待でき社会的な意義がある。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we aimed to develop animal model of post-stroke recrudescence (PSR) by inducing systemic inflammation at chronic stroke setting and detect white matter injury in the stroke model based on the value of fraction anisotropy calculated with diffusion tensor imaging at ultra-high field magnetic resonance imaging. In animal experiments, significant difference between the PSR group and non-PSR group in the value of fraction could not be detected, which might be related with unstable imaging condition. Besides that, by reviewing recent clinical and preclinical studies, correlation between upregulated immune responses to brain antigens and PSR, post-stroke fatigue, and dementia of which are associated with poor long-term stroke outcome were indicated. Therefore, the future of improving long-term stroke outcome could be bright with more accurate pre-clinical study focusing on the role of autoimmune response. Those contents were published as a review article.

研究分野：脳卒中の外科治療

キーワード：既往脳卒中症状の再燃 感染症 拡散テンソル 脳卒中後疲労 脳卒中後認知機能障害

1. 研究開始当初の背景

脳卒中の既往を有する患者が、慢性期に感染を契機に既往の脳卒中症状の再燃を理由に救急受診することがあるが、これまで臨床経験に基づく報告があるのみ¹⁻³⁾で基礎研究は行われておらず病態は不明である。本病態は post-stroke recrudescence (以下 PSR) と呼ばれており、臨床の現場でよく遭遇するがその機序は明らかになっていない。

PSR の症状は、既往脳卒中発症時に皮質病変により失語・半側空間無視などを呈しているが、発症時に皮質病変は稀で、構音障害・病変側の顔面・上下肢由来する運動感覚障害のみを呈するため¹⁻³⁾、白質病変に関連する病態が推察されているが、画像や組織学的に病態が証明されたわけではなく、分子生物学的な解析も行われていない。

参考文献

1. Topcuoglu MA, Saka E, Silverman SB, Schwamm LH, Singhal AB. Recrudescence of Deficits After Stroke: Clinical and Imaging Phenotype, Triggers, and Risk Factors. *JAMA Neurol.* 2017;74(9):1048-1055. doi:10.1001/jamaneurol.2017.1668
2. Rocha EA, Topcuoglu MA, Singhal AB. Post-stroke Recrudescence from Infection: an Immunologic Mechanism?. *Transl Stroke Res.* 2019;10(2):146-149. doi:10.1007/s12975-018-0651-x
3. Jun-O'connell AH, Henninger N, Moonis M, Silver B, Ionete C, Goddeau RP. Recrudescence of Old Stroke Deficits Among Transient Neurological Attacks. *Neurohospitalist.* 2019;9(4):183-189. doi:10.1177/1941874419829288

2. 研究の目的

本研究では、マウス脳梗塞モデルの慢性期に全身性炎症を惹起して本病態を再現し、拡散テンソル画像を用いた病変の可視化と免疫組織学的検討から神経障害の機序を解明することを目指す。

3. 研究の方法

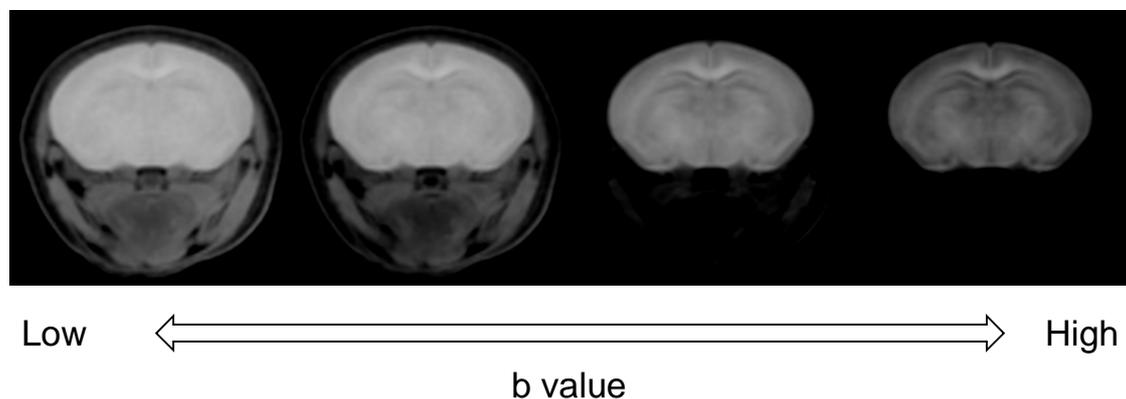
感染症類似病態を惹起するために脳梗塞マウスに Lipopolysaccharide (LPS) を投与しマウス PSR モデルを作成し、大阪大学にて小動物用超高磁場 11.7 テスラ MRI を用いて拡散テンソル画像を用いて大脳白質の障害を fractional anisotropy 値をもとに評価を試みた。

4. 研究成果

2020 年度から 2022 年度まではコロナウイルス感染症のパンデミックにより脳卒中に関わる臨床業務に費やす時間が増えたため臨床病態を対象とした研究を中心に行わざるを得なかった¹⁻⁶⁾。2020 年度は、脳卒中後の神経免疫機能の変化について齧歯類くも膜下出血モデルでの結果から microglial toll-like receptor 4 (TLR4) が認知機能障害に影響するだけでなくサーカディアンリズムの乱れにも関わっている可能性があることを国際誌に発表し⁷⁾、頭部外傷における神経免疫機能と神経細胞死の関連に関しても国際誌に総説として発表した⁸⁾。2021 年度は、炎症を惹起するために投与する LPS を投与したが炎症反応の再現性がなく組織免疫学的な神経免疫機能の変化や認知機能の変化についての評価には至らなかった。また、その他、既往の脳卒中症状の再燃に関わる文献レビューを行い、脳卒中後疲労や認知機能障害など脳卒中患者の長期転帰に関わる病態が脳実質に対する自己免疫応答に関わり、Post stroke recrudescence の病態と類似する可能性があることを総説として英語論文化した⁹⁾。2022 年度、2023 年度は、In vivo にて小動物を経時的に撮像することを考慮し、小動物への負担を軽減するために、撮像時間の上限が 2 時間となるよう、解像度、b 値、軸数などの撮像条件を変更して、大阪大学にて小動物用超高磁場 11.7 テスラ MRI を用いた実験を行った。その結果、解剖構造を残しつつ、DTI 解析後の神経線維束のコントラストを向上させるために必要な解像度と b 値 (面内: 400 ~ 600 μm^2 、スライス厚:

0.1~0.3mm、b 値 : 1000s²/mm 以上) を決定することができた。軸数は撮像時間を考慮して最低限の 6 軸で実施することとした (図 1)。病理学的評価として脳梗塞モデルにおける既往脳卒中症状再燃症状と Tumor necrosis factor- α 、Interleukin-1 β 、Leucine-rich alpha-2 glycoprotein などの炎症性バイオマーカーの発現の関連性を解析したが、軽症脳梗塞モデルだったためか慢性期に神経症状悪化を来さなかったため評価困難であった。そのため、拡散テンソル画像の大脳白質の fractional anisotropy 値 FA と炎症性バイオマーカーの発現の関連の解析を試みたが、11.7 テスラ MRI 装置が本学に移設されることとなったため実験環境が変わり従分なデータを収集できず論文化に至る成果は出なかった。

図 1



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)

1. Yoshida J, Akamatsu Y, Kojima D, Miyoshi K, Kashimura H, Ogasawara K. Endovascular intervention for bilateral paramedian thalamic stroke due to occlusion of the unilateral P1 segment of the posterior cerebral artery: illustrative cases. *J Neurosurg Case Lessons*. 2022;4(2):CASE22152. Published 2022 Jul 11. doi:10.3171/CASE22152
2. Akamatsu Y, Kashimura H, Kojima D, Yoshida J, Chida K, Komoribayashi N, Fujiwara S, Ogasawara K.. Correlation Between Low-Density Hematoma at 1-Week Post-Middle Meningeal Artery Embolization and Rapid Resolution of Chronic Subdural Hematoma. *World Neurosurg*. 2024;181:e1088-e1092. doi:10.1016/j.wneu.2023.11.045
3. Yabuki M, Akamatsu Y, Kashimura H, Kubo Y, Ogasawara K. Spontaneous middle meningeal arteriovenous fistula without cortical venous reflux presenting with acute subdural hematoma: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2023;6(6):CASE23306. Published 2023 Aug 7. doi:10.3171/CASE23306
4. Kojima D, Akamatsu Y, Aso K, Kimura K, Matsumoto Y, Sato S, Kashimura H, Kubo Y, Ogasawara K. Endovascular embolization and needle aspiration of a life-threatening cervical hematoma due to a neurofibromatosis type 1-associated arteriovenous fistula: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2023;5(4):CASE22537. Published 2023 Jan 23. doi:10.3171/CASE22537
5. Yoshida K, Akamatsu Y, Tsutsui S, Ogasawara Y, Misaki T, Konno H, Ogasawara K. Using a low-metal-density stent for thrombectomy-resistant vertebrobasilar occlusion due to thrombus migration from a thrombosed vertebral artery aneurysm: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*. 2023;5(19):CASE23107. Published 2023 May 8. doi:10.3171/CASE23107
6. Oshida S, Saura H, Akamatsu Y, Yanagihara W, Fujimoto K, Nagasawa K, Takahashi K, Ogasawara K. Delayed blink R1 latency in a patient with trigeminal neuralgia due to a contralateral vestibular schwannoma: An illustrative case. *Surg Neurol Int*. 2023;14:284. Published 2023 Aug 11.

doi:10.25259/SNI_422_2023

7. Akamatsu Y, Pagan VA, Hanafy KA. The role of TLR4 and HO-1 in neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Res*. 2020;98(3):549-556. doi:10.1002/jnr.24515
8. Akamatsu Y, Hanafy KA. Cell Death and Recovery in Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*. 2020;17(2):446-456. doi:10.1007/s13311-020-00840-7
9. Akamatsu Y, Chaitin HJ, Hanafy KA. Post-stroke recrudescence-a possible connection to autoimmunity?. *Rev Neurosci*. 2021;33(2):207-212. Published 2021 Aug 6. doi:10.1515/revneuro-2021-0062

学会発表

1. Akamatsu Y, Kashimura H, Fujiwara S, Kubo Y, Ogasawara K. Partial removal of the anterior insular cortex for clipping of middle cerebral artery aneurysm located in the limen recess. 10th European-Japanese Cerebrovascular Congress(10th EJCVC), Kyoto
2. 赤松洋祐、三崎俊斎、千田光平、櫻村博史、小守林靖一、久保慶高、小笠原邦昭 慢性硬膜下血腫に対する中硬膜動脈塞栓術後の画像・臨床転帰 第 38 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術集会
3. 赤松洋祐、櫻村博史、小島大吾、千田光平、藤原俊朗、小守林靖一、三崎俊斎、久保慶高、小笠原邦昭 Particle を用いた中硬膜動脈塞栓術 1 週間後の慢性硬膜下血腫 low density は早期血腫減少に関連する 第 39 回日本脳神経血管内治療学会学術集会
4. 赤松洋祐、千田光平、小島大吾、幸治孝裕、藤原俊朗、櫻村博史、久保慶高、小笠原邦昭 クラゾセンタンとループ利尿薬を併用したくも膜下出血術後の水分管理 STROKE2024 (第 40 回 SAH/スパズム・シンポジウム)
5. Akamatsu Y, Chida K, Kojima D, Kashimura H, Ogasawara K. Safety and feasibility of using 8-French balloon guiding catheter through the radial artery for treating cerebrovascular disease. The 16th Korea-Japan Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke (KJJC2023)
6. Fujiwara S, Ogasawara K, Chida K, Akamatsu Y, Koji T, Miyoshi K, Oikawa K, Yoshida J, Kubo Y, Yoshioka Y. Feasibility of high-order signal model for assessing cerebrospinal fluid dynamics using diffusion-weighted imaging. European Society of Neuroradiology 2023
7. Fujiwara S, Ogasawara K, Chida K, Akamatsu Y, Koji T, Miyoshi K, Oikawa K, Yoshida J, Kubo Y, Yoshioka Y. Diffusion-weighted imaging-based fluidography for assessing cerebrospinal fluid dynamics in the brains. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2024

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Jun Yoshida, Yosuke Akamatsu, Daigo Kojima, Kenya Miyoshi, Hiroshi Kashimura, Kuniaki Ogasawara	4. 巻 4(2)
2. 論文標題 Endovascular intervention for bilateral paramedian thalamic stroke due to occlusion of the unilateral P1 segment of the posterior cerebral artery: illustrative cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery Case Lessons	6. 最初と最後の頁 online誌
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/CASE22152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yosuke Akamatsu, Hersh J. Chaitin, Khalid A. Hanafy	4. 巻 6
2. 論文標題 Post-stroke recrudescence-a possible connection to autoimmunity?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reviews in the neurosciences	6. 最初と最後の頁 207-212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1515/revneuro-2021-0062	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yosuke Akamatsu, Vicente A Pagan, Khalid A Hanafy	4. 巻 98
2. 論文標題 The role of TLR4 and H0-1 in neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 549-556
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jnr.24515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yosuke Akamatsu, Khalid A Hanafy	4. 巻 17
2. 論文標題 Cell Death and Recovery in Traumatic Brain Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurotherapeutics	6. 最初と最後の頁 446-456
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13311-020-00840-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Yabuki Masahiro, Akamatsu Yosuke, Kashimura Hiroshi, Kubo Yoshitaka, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 6
2. 論文標題 Spontaneous middle meningeal arteriovenous fistula without cortical venous reflux presenting with acute subdural hematoma: illustrative case	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/CASE23306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Daigo, Akamatsu Yosuke, Aso Kenta, Kimura Kazuto, Matsumoto Yoshiyasu, Sato Shinpei, Kashimura Hiroshi, Kubo Yoshitaka, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 5
2. 論文標題 Endovascular embolization and needle aspiration of a life-threatening cervical hematoma due to a neurofibromatosis type 1-associated arteriovenous fistula: illustrative case	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/CASE22537	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Koji, Akamatsu Yosuke, Tsutsui Shota, Ogasawara Yasushi, Misaki Toshinari, Konno Hiromu, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 5
2. 論文標題 Using a low-metal-density stent for thrombectomy-resistant vertebrobasilar occlusion due to thrombus migration from a thrombosed vertebral artery aneurysm: illustrative case	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons	6. 最初と最後の頁 Online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/CASE23107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oshida Sotaro, Saura Hiroaki, Akamatsu Yosuke, Yanagihara Wataru, Fujimoto Kentaro, Nagasawa Kazuki, Takahashi Kodai, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Delayed blink R1 latency in a patient with trigeminal neuralgia due to a contralateral vestibular schwannoma: An illustrative case	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surgical Neurology International	6. 最初と最後の頁 284 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.25259/SNI_422_2023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akamatsu Yosuke, Kashimura Hiroshi, Kojima Daigo, Yoshida Jun, Chika Kohei, Komoribayashi Nobukazu, Fujiwara Shunrou, Ogasawara Kuniaki	4. 巻 181
2. 論文標題 Correlation Between Low-Density Hematoma at 1-Week Post-Middle Meningeal Artery Embolization and Rapid Resolution of Chronic Subdural Hematoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e1088 ~ e1092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2023.11.045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yosuke Akamatsu, Hiroshi Kashimura, Shunrou Fujiwara, Yoshitaka Kubo, Kuniaki Ogasawara
2. 発表標題 PARTIAL REMOVAL OF THE ANTERIOR INSULAR CORTEX FOR CLIPPING OF MIDDLE CEREBRAL ARTERY ANEURYSMS LOCATED IN THE LIMEN RECESS
3. 学会等名 10th European-Japanese Cerebrovascular Congress(10th EJVCV)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤松洋祐、三崎俊斎、千田光平、櫻村博史、小守林靖一、久保慶高、小笠原邦昭
2. 発表標題 慢性硬膜下血腫に対する中硬膜動脈塞栓術後の画像・臨床転帰
3. 学会等名 第38回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤松洋祐、櫻村博史、小島大吾、千田光平、藤原俊朗、小守林靖一、三崎俊斎、久保慶高、小笠原邦昭
2. 発表標題 Particleを用いた中硬膜動脈塞栓術1週間後の慢性硬膜下血腫low densityは早期血腫減少に関連する
3. 学会等名 第39回日本脳神経血管内治療学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤松洋祐、千田光平、*小島大吾、幸治孝裕、藤原俊朗、*櫻村博史、久保慶高、小笠原邦昭
2. 発表標題 クラロゼンタンとループ利尿薬を併用したくも膜下出血術後の水分管理
3. 学会等名 STROKE2024 (第40回SAH/スバズム・シンポジウム)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Akamatsu Y., Chida K., *Kojima D., *Kashimura H., Ogasawara K.
2. 発表標題 Safety and feasibility of using 8-French balloon guiding catheter through the radial artery for treating cerebrovascular disease.
3. 学会等名 The 16th Korea-Japan Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke (KJJC2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fujiwara S, Ogasawara K, Chida K, Akamatsu Y, Koji T, Miyoshi K, Oikawa K, Yoshida J, Kubo Y, Yoshioka Y.
2. 発表標題 Feasibility of high-order signal model for assessing cerebrospinal fluid dynamics using diffusion-weighted imaging.
3. 学会等名 European Society of Neuroradiology 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Fujiwara S, Ogasawara K, Chida K, Akamatsu Y, Koji T, Miyoshi K, Oikawa K, Yoshida J, Kubo Y, Yoshioka Y.
2. 発表標題 Diffusion-weighted imaging-based fluidography for assessing cerebrospinal fluid dynamics in the brains.
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔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
研究 分担者	千田 光平 (Chida Kohei) (30611016)	岩手医科大学・医学部・特任講師 (31201)	
研究 分担者	藤原 俊朗 (Fujiwara Shunrou) (60405842)	岩手医科大学・薬学部・講師 (31201)	

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
---------	---------