

大森 雄樹氏の学位論文審査の要旨

論文題目

A novel angiogenic method for chronic cerebral hypoperfusion in a rat model
(慢性脳低灌流ラットモデルにおける新たな血管新生法)

慢性脳低灌流状態のウィリス動脈輪閉塞症（モヤモヤ病）や脳動脈硬化性閉塞症に対する間接血行再建術の効果は十分ではない。Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) は、臨床的には、骨髄細胞系前駆細胞の増殖因子として、化学療法により引き起こされた好中球減少症の治療に用いられてきた。近年、G-CSF が血管内皮前駆細胞を末梢血中へ誘導する作用を有し、急性期脳梗塞において神経保護効果及び血管新生効果を持つことが報告されている。本研究は G-CSF が間接血行再建後の血管新生を促進するか否かについて検討したものである。

ラットを用いて両側内頸動脈を完全結紮し慢性脳低灌流モデルを作成した。両側内頸動脈閉塞の後、一側に間接血行再建（encephalo-galeo-synangiosis）を行い、翌日にレーザードップラー血流計で局所脳血流を測定した。内頸動脈結紮翌日より G-CSF タンパク（10 μ g/kg）又は生理食塩水を連続 5 日間筋注した。G-CSF 投与の有無と間接血行再建の有無の組み合わせで 4 群に分けた。両側内頸動脈閉塞後 21 日目に局所脳血流の測定と免疫組織学的解析を行った。両側内頸動脈閉塞により局所脳血流は、小脳血流に対する比で $62.52\% \pm 5.8\%$ へ有意に低下した。両側内頸動脈閉塞後 21 日目の局所脳血流は、G-CSF (-) 間接血行再建 (-) のコントロール群を除くすべての治療群で有意に増加していた。局所脳血流の増加率は、G-CSF (+) 間接血行再建 (+) 群が、他の群より有意に高かった。G-CSF 投与と間接血行再建は 40μ m 以下の小血管を有意に増加させた。また、G-CSF は 40μ m 以下の小血管を増加させることにおいて、間接血行再建による効果を増強した。慢性脳低灌流状態において、G-CSF と間接血行再建術は血管新生を誘導し、局所脳血流を増加させた。これらの実験結果から、G-CSF は間接血行再建術の効果を増強すると結論された。

審査の過程で、慢性脳低灌流モデルの妥当性、間接血行再建の術式の問題点、間接血行再建による血管新生の機序、G-CSF が血管新生を促進する機序、クモ膜に血管系が侵入することに関して G-CSF と局所炎症との関連、新生血管のサイズ、G-CSF の用量と臨床応用での問題点、脳低灌流状態における脳機能低下指標、モヤモヤ病の動脈病変の発生機序などについて質問がなされ、申請者からほぼ適切な回答がなされた。本研究は、慢性脳低灌流状態において G-CSF が間接血行再建術の血管新生効果を増強することを明らかにした有意義な研究であると評価された。

審査委員長 心臓血管外科学担当教授

川 筋 道 雄

審 査 結 果

学位申請者名：大森 雄樹

専攻分野：脳神経外科学

学位論文題名：A novel angiogenic method for chronic cerebral hypoperfusion in a rat model
(慢性脳低灌流ラットモデルにおける新たな血管新生法)

指 導：倉津 純一 教授

判 定 結 果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 22 年 12 月 20 日

審査委員長 心臓血管外科学担当教授

川 筋 道 雄

審査委員 循環器内科学担当教授

小 川 久 雄

審査委員 分子病理学担当教授

山 本 哲 郎