



Title	脳梗塞急性期治療としての経動脈的局所脳低温による神経保護作用の研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	栗栖, 宏多
Description	配架番号 : 2206
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12102号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61794
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Kota_Kurisu_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 栗栖 宏多

審査担当者	主査	教授	佐々木 秀直
	副査	教授	石田 晋
	副査	教授	渡邊 雅彦
	副査	教授	田中 真樹

学 位 論 文 題 名

脳梗塞急性期治療としての経動脈的局所脳低温による神経保護作用の研究 (Studies of neuroprotective effect of trans-arterial regional hypothermia on ischemic stroke)

本論文で申請者は、脳梗塞超急性期の新規的治療としての経動脈的局所脳低温治療について、以下の研究を行った。研究は3段階に分けて行った。すなわち第1段階として、虚血再灌流傷害モデルラットを作成し、それを用いて経動脈的局所脳低温治療が神経保護作用と抗炎症作用を示すことを証明した。第2段階の研究において、その作用機序に関する検討を行った。その結果、虚血再灌流傷害超急性期において経動脈的局所脳低温治療が梗塞部位のアクアポリン4(AQP4)発現を抑制していることを示した。このAQP4発現抑制が一連の病的現象の進行を妨げている可能性を示した。第3段階として経動脈的局所脳低温は、異なる脳梗塞モデルラットに対しても強い神経保護作用を有することを示した。以上の結果により、経動脈的局所脳低温治療は超急性期脳梗塞の治療法として有効であり、新たな治療法として臨床応用が期待できることを示した。

質疑応答において、副査の田中教授より本実験で局所冷却灌流を行っている間の脳血流状態についての質問があった。申請者は、冷却灌流中は虚血脳への血流は再開した状態であることを回答し、さらにこの状態は実臨床で急性期再開通治療を行った後の状態を模していることを付言した。また、神経症状の評価方法についても質問があった。申請者は実験で行った神経症状評価法につき概説し、簡便に施行できることから脳虚血の実験においては評価法として広く行われているものであると回答した。また、本論文で申請者はヒトへの臨床応用の前に異なる動物種での検討が望まれると考察しているが、具体的にどのような実験が必要と考えているのかとの質問があった。申請者はマーモセットなどの霊長類での検討が望ましいと回答した。次いで石田教授より、本治療を臨床応用する際には大腿動脈からカテーテルを内頸動脈まで誘導し、冷却した生理食塩液を注入することになるが、この際の注入ルートにおける加温効果が問題になり得るとのコメントがあった。今後の研究課題として、この点を考慮に入れた物理学的な熱交換原理の解析なども必要であるとコメントされた。次いで、梗塞部位における超急性期のAQP4発現亢進のメカニズムと、その後の一連の微小血管病変の進行の因果関係について、どのような分子生物学的機序の関与が考察されるかについての質問があった。申請者は、今回のタイムコース実験の結果と過

去の文献的な報告により AQP4 の発現亢進がアストロサイト終足の膨化と血管閉塞を起こしたと推察したが、明確な機序の解明には AQP4 ノックアウトマウスやインヒビターなどを使用した実験が必要であると回答した。渡邊教授からは脳の温度低下が軽微であるにも関わらず強い神経保護作用を示す理由について質問があった。申請者は、冷却効果は微小血管とその周囲組織に直接かつ局所的に作用し脳保護効果を発揮している可能性を回答した。次いで、この実験において脳冷却法など具体的な条件はどのように設定したかとの質問があった。申請者は脳血流・脳重量などラットの生理学的パラメーターから至適方法を推定したと回答した。これを受け、今後はさらに詳細な検討が課題になるだろうとのコメントがあった。最後に主査の佐々木教授より、脳虚血後に生じる脳浮腫に対しての本治療法の効果についての意見が求められた。申請者は脳浮腫も脳虚血性障害の重要な病態であり、本治療の脳浮腫に対する効果を検討するのは重要であることを回答した。これらの質疑を受けて、本研究は臨床応用を念頭においた現実的かつ魅力的な治療に関する研究であり、実用化に向けての課題は残されているものの、実験内容、結果、課題が分かりやすくまとめられていて、今後の臨床応用に繋がる意義のあるものであるとの、総評がなされた。

本論文は、脳梗塞に対する新規治療としての経動脈的局所脳低温治療の神経保護効果について微小血管病変形成の観点から検討したものであり、特に脳梗塞急性期治療としてその有用性を示唆する意義深い研究成果である。今後、さらなる研究に期待したい。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども合わせて、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。