慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Intracarotid injection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces neuroprotection in a rat transient middle cerebral artery occlusion model
Sub Title	ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルにおける顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子の頚動脈内投与による神経保護作用
Author	中川, 享
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.7-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070901-0007

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Intracarotid injection of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces neuroprotection in a rat transient middle cerebral artery occlusion model

（ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルにおける顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子の頚動脈内投与による神経保護作用）

中　川　　享

内容の要旨

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（以下GM-CSF）によって活性化されたマクロファージは、冠動脈疾患患者の側副血行増加や、ラット低灌流脳モデルにおける血管新生促進など重要な役割を担うことが示されている。また活性化ミクログリアは神経成長因子などの神経栄養因子を産生し、神経再生の阻害要因となる破壊された神経を除去する役割を持つ。これらのことから我々は、GM-CSFによって活性化されたミクログリア／マクロファージが虚血脳における神経保護効果を示す可能性を考え、ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルに対し、再灌流直後にGM-CSF（5 ng）を頚動脈内投与することによる神経保護効果を検討した。

ウィスターラットに一過性中大脳動脈閉塞（1時間）を施した後、再灌流時において頚動脈内にGM-CSF 5 ng／生食0.3mlを投与した群（GM-CSF群）と生食0.3mlを投与した群（対照群）に分けた。中大脳動脈閉塞直後と再灌流48時間後に神経学的所見を測定した。再灌流48時間後に両群の梗塞体積の比較を行った。再灌流48時間後にペナンブラ領域、梗塞中心部、健側における活性化ミクログリア数（OX-42）とアポトーシス細胞数（TUNEL染色）を計測した。ペナンブラ領域は、対照群と比較しGM-CSF投与によって梗塞領域が改善した領域（TTC染色にて判定）と定義した。中大脳動脈閉塞直後の神経学的所見は両群において有意差を認めなかったが、再灌流48時間後の神経学的所見はGM-CSF群において有意な改善を認めた。再灌流48時間後の梗塞体積はGM-CSF群において有意に減少を認め、ペナンブラ領域におけるミクログリア細胞数はGM-CSF群において有意に増加を認めた。一方ペナンブラ領域のアポトーシス細胞数はGM-CSF群において有意に減少を認めた。

GM-CSFは中枢神経系においてミクログリアの活性化を促すことが知られている。今回の実験において、GM-CSF投与群においてペナンブラ領域での活性化ミクログリアの増加を認めたが、梗塞中心部や健側では活性化ミクログリアの増加を認めなかった。このことから再灌流直後に頚動脈内投与されたGM-CSFによってペナンブラ領域におけるミクログリアが活性化したものと考えられた。これまでミクログリアは神経毒性物質を産生し神経細胞死を引き起こすと考えられてきたが、脳梗塞急性期に出現する活性化ミクログリアの役割はいまだ明らかでないことが多い。今回の実験ではGM-CSF投与群においてペナンブラ領域でのアポトーシス細胞が有意に減少していることから、活性化ミクログリアが脳梗塞急性期において何らかの神経保護効果を示した可能性が示唆された。GM-CSFはすでに臨床で使用されている薬剤であり、今後、脳梗塞に対する臨床応用が期待される。

論文審査の要旨

顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（以下GM-CSF）によって活性化されたマクロファージは、冠動脈疾患患者の側副血行増加や、ラット低灌流脳モデルにおける血管新生促進など重要な役割を担うことが示されている。また活性化ミクログリアは神経成長因子などの神経栄養因子を産生し、神経再生の阻害要因となる破壊された神経を除去する役割を持つ。本研究では、ラット一過性中大脳動脈閉塞モデルに対し、再灌流直後にGM-CSF（5 ng）を頚動脈内投与することによる神経保護効果を検討した。再灌流48時間後の脳梗塞体積はGM-CSF投与群において生理食塩水投与群と比較し、有意に減少し、神経学的所見は有意に改善を認めた。ペナンブラ領域におけるミクログリア細胞数はGM-CSF群において有意に増加を認め、一方アポトーシス細胞数は有意に減少を認めた。

審査では、内頚動脈内投与を選択した理由について質問がなされた。頚動脈内投与が薬剤を病変部へ投与する最も効果的な方法であると考えたとの回答がなされた。動脈内投与後の薬剤の血中濃度の半減期について調べるべきである、との指摘がなされた。また、今後は投与方法の検討を行うべきである、との助言がなされた。GM-CSFによる直接の脳保護効果の有無について質問がなされ、GM-CSFによる脳血流増加の報告が過去の文献になされているが、今回の実験ではレーザードップラーにて血流を測定した結果、脳血流に変化を認めなかったとの回答がなされた。それに対し、長期間での血流の変化を追跡すべきである、との助言がなされた。塞栓糸による中大脳動脈閉塞モデルは個体間の梗塞面積のばらつきが大きいことが指摘され、田村モデル（中大脳動脈直接結紮モデル）のほうが良いのではないかとの指摘がなされたが、過去の同様の実験は、ほとんどが塞栓糸を用いたモデルを使用していると回答がなされた。レーザードップラーにてどの程度の脳血流低下で、梗塞完成と判断したのかという質問がなされ、今回の実験では、全例にレーザードップラーを使用しておらず、血流にて判断したわけではないとの回答がなされたが、全例、脳血流を確認すべきであったとの助言がなされた。また健側での血流低下についても検討するべきとの指摘がなされた。アポトーシスを来たしたのは神経細胞のみと断定できるのかとの質問がなされ、今回はTUNEL染色しか行っておらず、本研究において細胞の種類の同定は困難であると回答されたが、今後の研究課題としてアポトーシス細胞の同定をすべきとの助言がなされた。

以上、本研究は更に検討すべき課題を残してはいるものの、GM-CSFが脳梗塞に対し、脳保護効果を示す可能性を示したという点で有意義であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　河瀬　斌
　　内科学　鈴木　則宏解剖学　仲嶋　一範
　　生理学　岡野　栄之
学力確認担当者：池田　康夫
　　審査委員長：鈴木　則宏

試問日：平成17年12月12日