

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 理 学 ）	氏名	田中 美樹
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目 脳梗塞後に生じる血管原性浮腫の形成および進行におけるミクログリアの役割 (A role of microglia in the formation and progression of vasogenic edema after ischemic stroke)			
論文審査担当者			
主 査	准教授	石原 康宏	
審査委員	教 授	古武 弥一郎	
審査委員	教 授	森岡 徳光	
審査委員	教 授	山崎 岳	
〔論文審査の要旨〕			
<p>脳梗塞は動脈閉塞により脳組織が虚血壊死に陥る疾患である。寝たきり状態となる要介護4および5の原因疾患として本邦第1位であり、患者の生活の質（quality of life; QOL）を著しく悪化させる。脳梗塞の治療において、合併症による二次的障害の予防が重要である。脳浮腫は脳梗塞後に頻発する合併症の1つであり、中でも血液脳関門の機能障害により生じる「血管原性浮腫」は重篤度が高く、しばしば致命的となる。従って、血管原性浮腫の軽減は極めて重要な臨床課題であるが、その病態形成メカニズムには不明な点が多い。</p> <p>従来の脳浮腫研究対象は主に血液脳関門構成因子であり、アストロサイトや浸透圧調整に働くチャネルなどが注目されていた。しかしながら、現在に至るまで脳浮腫を軽減できる標的は同定されていない。そこで、本研究では中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアに着目した。ミクログリアは中枢神経系の免疫担当細胞であり、虚血後に活性化して炎症性サイトカインなどの液性因子を大量に産生することが知られており、近年これらの液性因子が血管透過性を亢進することが報告されている。このような背景から、ミクログリアの血管原性浮腫形成および進展に果たす役割について検討した。</p> <p>研究にはマウスを用い、まず脳梗塞モデル作製法を確立し、脳浮腫の評価法の開発を目指した。マウスの中大脳動脈を自作のカテーテルで閉塞し、脳梗塞モデルを作製した。レーザードップラー血流計により、中大脳動脈支配域の血流を測定し、正常時の1/3以下となっていることを確認した。ヒドロキシメチルプロキシルを用いたMRI法により、虚血部位を同定した。また、脳浮腫の画像化について、MRI T2強調画像とTTC染色像を重ね合わせることで、血管原性浮腫を時空間的に検出することに成功した。この方法により、虚血コアで生じた血管原性浮腫が虚血周辺部へと広がっていく様子が可視化された。</p> <p>次に、ミクログリアが脳梗塞後に生じる血管原性浮腫の進展にどのように関わるかを検</p>			

証した。ミクログリア活性を Iba1/CD68 染色により測定したところ、ミクログリアはまず虚血コアで活性化し、後に虚血周辺部でも活性化ミクログリアが認められた。ミクログリア活性と血管原性浮腫の進展を比較すると、血管原性浮腫の進展に先だってミクログリアが活性化していることが明らかになった。ミノサイクリンの投与によりミクログリアの活性化を抑制すると、血管原性浮腫の進展が抑制され、脳梗塞後の神経障害性スコアが改善した。従って、虚血時に活性化するミクログリアは血管原性浮腫の進展を促進することが明らかとなった。さらに、*in vitro* 脳血管内皮細胞培養系を用い、ミクログリアが放出するサイトカイン、特に $\text{TNF}\alpha$ が血管内皮細胞間のタイトジャンクションタンパク質の発現を低下させ、血液脳関門をルーズにすることを示唆した。

最後に、血管原性浮腫の進展を抑制するための標的を検討した。芳香族炭化水素受容体 (AhR) は異物代謝に働く受容体であるが、近年、炎症性分子を転写活性化することが明らかになりつつある。AhR に着目して研究を進め、① 虚血後の脳で AhR の発現が増加すること、② AhR 発現上昇はミクログリアにおいて生じること、③ AhR アンタゴニストの投与により、炎症性分子の発現、血管原性浮腫の進展および神経障害性スコアの増悪がいずれも改善することを明らかにした。これらの知見から、脳梗塞後に生じる血管原性浮腫予防・治療において、AhR が標的となり得ることが示された。

以上本研究では、脳梗塞後に生じる血管原性浮腫について、その評価法を確立し、活性化ミクログリアが血管原性浮腫を進展させることを示し、血管原性浮腫の予防・治療標的としての AhR の可能性を示した。

審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学位論文評価基準を満たし、著者は博士（理学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。