

ふりがな氏名	よしだ けいた 吉田 啓太
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第1000号
学位授与の日付	令和6年3月1日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項に該当
学位論文題目	Effects of stepwise reperfusion after cerebral infarction on reperfusion injury (脳梗塞後段階的再灌流が再灌流障害におよぼす影響)
学位論文掲載誌	Journal of Osaka Dental University 第58巻 第1号 令和6年4月
論文調査委員	主査 百田 義弘 教授 副査 橋本 典也 教授 副査 本田 義知 教授

論文内容要旨

高齢化社会の到来により、有病高齢者の全身麻酔を高頻度に経験する。このため、全身麻酔中に予期せぬ脳梗塞の発症に遭遇する可能性も十分にあり得るが、全身麻酔中に発症した脳梗塞は、覚醒後に発見されることがほとんどであり、脳梗塞発症からの時間経過が長く、急性期治療において、閉塞血管の再開通時に再灌流障害を伴う可能性も高い。再灌流障害の一つに過灌流による出血性脳梗塞があげられる。出血性脳梗塞は、血液脳関門の破綻により発症するが、血液脳関門の破綻はペリサイトの細胞死が主な原因となる。さらにペリサイトの細胞死は、梗塞巣の修復においても不良となり、神経細胞死、神経再生両方において、不利な状況となる。このため、再開通直後にみられる過灌流の回避は、再灌流障害の軽減に寄与し、さらに神経再生においても有利であると考えられる。

今回、過灌流を機械的に回避することで、再灌流障害に及ぼす影響について調査し、その効果を明らかにすることを目的に実験を行った。実験は、梗塞巣の再現性に優れたCB17系統マウス脳虚血モデルを用いた。セボフルラン麻酔下で左側中大脳動脈を45分間閉塞した後、実験群を「直後に全開通させる群（全開通群）」と、「30分間の半開通後に全開通させる群（段階的開通群）」の2群に分けた。それぞれの群において、翌日、2日後、3日後に還流固定を行った後に脳を摘出し凍結切片を作成した。ペリサイト、神経細胞、グリア細胞、神経幹細胞マーカー、アポトーシスマーカーなどを用いて、免疫蛍光染色法によりその発現状況を評価した。また、3日後にTriphenyl tetrazolium chloride (TTC)染色を行い脳梗塞の発現状況を確認した。大脳皮質では、脳梗塞発現状況、神経脱落状況に違いはなかったが、大脳皮質から線条体にかけて、全開通群で、ペリサイトの障害および脱落が高頻度で見られた。発症時期が不明な脳梗塞では、段階的に血流を再開させ、再開通直後の過灌流を軽減できれば、再灌流障害が軽減でき、神経再生にも有益な結果をもたらすかも知れない。

論文審査結果要旨

著者は、この論文において、過灌流を機械的に回避することで、再灌流障害に及ぼす影響について免疫化学染色を中心に実験を行い、調査することで、その効果を明らかにし、以下の結果を得ている。

臨床における再灌流障害は、主に再灌流後の出血性梗塞とされているが、過灌流が一つの原因とされている。過灌流により、血液脳関門が破壊されることで、出血性梗塞が引き起こされると考えられている。血液脳関門の破綻はペリサイトの細胞死が関与するが、今回は、中大脳動脈閉塞後再開通時に灌流量を調節し、線条体における出血性梗塞の出現状況について、ペリサイトの細胞死および脱落状況を調査することにより解析している。再灌流量の調節は、「直後に全開通させる群（全開通群）」と、「30分間の半開通後に全開通させる群（段階的開通群）」の2群に分類して行っている。そして、再灌流直後に、全開通させるよりも、段階的再灌流を行ったほうが、ペリサイトを救済できる可能性があることを見いだしている。ペリサイトの救済が可能となることで、血液脳関門の破綻防止に寄与し、出血性梗塞を回避できる可能性が示唆される結果となっている。また同時に大脳皮質において、再灌流量の調節によるさらなる虚血状況の悪化は認めなかったことから、段階的再灌流は、有益な結果のみをもたらすことが示唆されている。

結論として、発症時期が不明な脳梗塞では、段階的に血流を再開させ、再開通直後の過灌流を軽減することで、再灌流障害が軽減でき、神経再生にも有益な結果をもたらす可能性が示唆された。

以上、段階的再灌流が、再灌流障害を軽減させる可能性があることを明らかにした点において、本論文は博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。