

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

島内寛也氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 The dynamics of revascularization after white matter infarction monitored in Flt1-tdsRed and Flk1-GFP mice.  
(Flt1-tdsRed, Flk1-GFPトランスジェニックマウスを用いた白質梗塞後の血管再生動態に関する解析)  
Neuroscience Letters 692:70-76, 2019.  
Hiroya Shimauchi-Ohtaki, Masashi Kurachi, Masae Naruse, Koji Shibasaki, Shouta Sugio, Ken Matsumoto, Masatsugu Ema, Yuhei Yoshimoto, Yasuki Ishizaki

論文の要旨及び判定理由

脳血流障害により、白質梗塞は引き起こされ、虚血性脱髄変化に代表される組織障害が生じる。臨床上、認知機能障害や運動機能障害の原因となるものの、白質梗塞後の組織回復過程には不明な点が残されている。特に、再生過程の一つとされる血管新生についての詳細は不明である。そこで、著者らは、白質梗塞後の血管新生過程を明らかにすることを目的とした。

著者らは、血管収縮薬であるendothelin-1 (ET-1)と血管拡張抑制薬であるN(G)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)をマウス内包に定位的に注入し、白質梗塞を誘導する系を用いた。Flk1(VEGFR2)-GFP::Flt1(VEGFR1)-tdsRed double transgenic mouseをこの系に導入し、既存の血管内皮をtdsRed、血管新生能を有する血管内皮をGFPで標識することで、白質梗塞後の血管修復過程を可視化・検討した。

ET-1/L-NAME局所注射後、LFB染色で局所の脱髄所見を確認した。Flt1-tdsRed陽性血管内皮(既存の血管内皮)面積は梗塞誘導1日目から減少し、7日目まで有意な回復は認められなかった。一方、Flk1-GFP強陽性の血管内皮(血管新生能を有する血管内皮)は3日目から出現し、7日目までに経時的な面積増加を認めた。これらのFlk1-GFP陽性血管内皮は、Ki67陽性であることが確認され、これらの血管内皮が増殖能を有することが示唆された。

さらに、著者らは血管の構成要素であるペリサイトの動態について、ペリサイトマーカーであるPDGFR $\beta$ 染色を用いて検討した。PDGFR $\beta$ 陽性細胞はFlk1-GFP陽性血管周囲に3日目から出現し、7日目には血管分布に関係なく梗塞巣内に著しく増加した。梗塞巣内のpdgfb mRNAの増加をRT-PCRで確認し、PDGF-B/PDGFR $\beta$ シグナルが、ペリサイトの動員と新生血管の安定に寄与している可能性が考えられた。7日目に集積していたPDGFR $\beta$ 陽性細胞はfibroblastマーカーのfibronectinと共陽性であり、脳梗塞後の癒痕形成に寄与している可能性が考えられた。

上記の研究により、白質梗塞後の血管再生動態が明らかになった。本研究は、今後の医学の発展に寄与するものと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（審査年月日）平成31年2月4日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 代謝シグナル解析学分野担任	北村 忠弘	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 遺伝発達行動学分野担任	柳川 右千夫	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 脳神経内科学分野担任	池田 佳生	印

参考論文

1. Systemic metabolism and energy consumption after microsurgical clipping and endovascular coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage.  
(くも膜下出血術後の代謝状態、及びエネルギー消費に関する開頭クリッピング術とコイル塞栓術の比較)  
Acta Neurochirurgica 160:261-268, 2018.  
Shimauchi-Ohtaki H, Tosaka M, Ohtani T, Iijima K, Sasaguchi N, Kurihara H, Yoshimoto Y
2. Microglial Activation Induces Generation of Oligodendrocyte Progenitor Cells from the Subventricular Zone after Focal Demyelination in the Corpus Callosum.  
(脳梁局所脱髄後、ミクログリアの活性化により、脳室下帯からのオリゴデンドロサイト前駆細胞の産生が誘導される)  
Developmental Neuroscience 40:54-63, 2018  
Naruse M, Shibasaki K, Shimauchi-Ohtaki H, Ishizaki Y

（様式6，2頁目）

最終試験の結果の要旨

白質梗塞巣内に出現したペリサイトの役割について、および、  
白質梗塞後の血管新生におけるVEGFの役割について

試問し満足すべき解答を得た。

（試験年月日）平成31年2月4日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科）  
脳神経外科学分野担任

好本裕平 印

群馬大学教授（医学系研究科）  
分子細胞生物学分野担任

石崎泰樹 印

試験科目

主専攻分野 脳神経外科学 (A), B, C

副専攻分野 分子細胞生物学 (A), B, C