

氏 名

かい と む いち
垣 内 無 一

学位論文題目

Relevance of Distinct Monocyte Subsets to Clinical Course of Ischemic Stroke Patients

(虚血性脳卒中患者の臨床経過における単球亜分画の関連)

学位論文内容の要旨

研究目的

脳梗塞の病態には免疫応答の関与した炎症反応が深く関わっていることが明らかにされつつある。梗塞後早期には末梢リンパ系臓器の免疫抑制現象が起こることが報告されている一方で、T細胞の関与する免疫応答が、脳損傷の進行・増悪のみならず予防にも関与していることが判明している。一方、近年になり、自然免疫を担う単球の機能的亜分画の解明が進み、複数の慢性炎症性疾患において重要な役割を占めていることが明らかにされている。単球は、脳梗塞後にリンパ球よりも速く中枢神経組織に遊走することが判明しており、脳損傷や脳修復に関与する可能性が指摘されている。そこで本研究では、急性期脳梗塞における単球の役割を明らかにすることを目的とし、急性期脳梗塞患者の単球動態を経時的に解析し、脳梗塞の病態や臨床経過、予後との関連性について検討した。さらに脳梗塞の予後因子の一つである梗塞後感染症との関連も検討を行った。

実験方法

【対象患者】対象患者は、2010年8月から2011年11月に金沢医科大学病院に入院した発症後2日以内の急性期脳梗塞患者36名を選定した。比較対照群として同時期に入院した脳梗塞の既往のない神経変性疾患患者24名を選定した。一過性脳虚血発作や、発症から3日以上経過して入院した患者、慢性感染症や炎症性疾患を有する患者、3ヶ月以内に抗生剤やステロイドを含めた免疫抑制剤の使用歴がある患者および悪性腫瘍患者は除外した。

【方法】入院第0～2病日（超急性期）、第3～7病日（急性期）、第12～16病日（早期亜急性期）、退院時の計4回にわたり末梢血を採取し、CD14およびCD16抗体を用い、炎症性単球、中間型単球、常在性単球の3つの機能的亜分画をフローサイトメトリーにより解析した。また凍結保存血清での各種サイトカインを測定した。神経症状の評価は入院時、第7、14病日、退院時に、脳卒中重症度評価スケール(NIHSS)を用いて行った。また、脳梗塞の病態をTOAST分類に従い、大血管アテローム硬化症、心原性脳塞栓症、小血管病変、その他および原因不明で評価した。

実験成績

全単球数は超急性期より増加し、神経障害の重症度と正の相関を示し、また心原性脳塞栓症の患者で顕著に増加していた。フローサイトメトリーによる解析では、炎症性単球と中間型単球の割合は急性期に高値を示したが、炎症性単球は感染症併発群で、中間型単球は症状が進行した患者で上昇した。また中間型単球は心原性脳塞栓患者では超急性期のみならず退院時まで一貫して上昇していた。一方、常在性単球は超急性期より有意な低下が認められ、感染症併発群では顕著であった。サイトカイン測定では、IL-6 と IL-17A の増加が認められ、IL-6 は感染症併発群で、IL-17A は症状進行群で相関が認められた。また IL-17A は早期亜急性期に常在性単球とは正の、炎症性分画とは負の相関が認められた。

総括および結論

本研究の結果から、これまでその役割が不明であった中間型単球が、症状進行群で増加していることが判明した。また心原性脳塞栓症においても持続的に増加していることが明らかになった。中間型単球は、動脈硬化症や関節リウマチなどの慢性炎症疾患で増加することが知られており、症状進行群では中間型単球が組織傷害の悪化に関与している可能性が考えられた。特に心原性脳塞栓症患者における持続増加は、中間型単球が炎症促進と組織傷害に中心的な役割を担っていると考えられた。またこのような心原性脳塞栓症患者における単球変動は、虚血耐性がないことが一因と考えられた。一方、常在性単球は炎症局所に速やかに遊走するが、早期亜急性性において IL-17A と常在性単球は正の相関を示した。IL-17A は亜急性期において $\gamma\delta$ T 細胞から分泌されることが指摘されているが、本研究の結果から、常在性単球が、 $\gamma\delta$ T 細胞の浸潤も含めた組織傷害の病態に関与していると考えられた。