

論文の内容の要旨

氏名：後 藤 公 聖

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：一過性全脳虚血ラットの帯状回における doublecortin 陽性細胞：虚血後急性期から慢性期にかけての変化

【背景】

Doublecortin (DCX) は中枢神経細胞の成熟過程で出現し、遊走神経細胞に広く発現する微小管結合タンパクであり、神経新生および神経細胞の移動に関与している。そのため、幼弱なニューロンのマーカーとして知られている。海馬以外の成熟脳の皮質における DCX 陽性細胞に関する研究は、僅少である。著者が所属する研究グループでは、以前よりラット成熟脳の帯状回 (Cg) 皮質に多くの DCX 陽性ニューロンが存在すること、一過性全脳虚血 (transient global brain ischemia; GBI) 後の急性期に、Cg の DCX 陽性細胞数が減少することを報告してきた。Cg は外界からの刺激や情動変化より絶えず修飾を受けており、Cg の機能障害による症状はその経過の中でダイナミックに変化することが知られており、それには Cg の機能的・構造的な再構成が関わっているものと考えられている。本研究では、この領域における DCX 陽性細胞の、GBI 後の急性期から慢性期にかけての変化を形態学的に検討した。

【材料と方法】

成熟個体オス Sprague-Dawley ラットを用いて、4 vessel occlusion model による GBI を作成した。Sham operation を行った群 (Sham 群)、総頸動脈の閉塞を 3 分間施行した群 (GBI 3 群)、10 分間施行した群 (GBI 10 群) に分けた。GBI 後 7 日後 (A 群) と 90 日後 (C 群) に脳冠状断切片を作成した。DCX の 3'3-diaminobenzidine 発色による免疫組織化学染色を行うとともに neuron-specific nuclear protein (NeuN)、parvalbumin (PV) との共陽性について検討した。また、Fluoro-Jade B (FJB) および Iba-1 による免疫組織化学染色を行い、神経細胞死ならびに組織傷害の有無を確認した。

【結果】

Cg を前帯状回皮質 (ACC) および後脳梁膨大部皮質 (RS) の亜区域に分け、単位面積当たりの DCX 陽性細胞数を各群間で比較した。GBI 3+A/C 群では、ACC および RS における DCX 陽性細胞数に有意な変化を認めなかった。GBI 10+A/C 群では、ACC、RS のいずれも、急性期、慢性期ともに DCX 陽性細胞数は有意に減少した。

DCX 陽性ニューロンのなかで、NeuN と PV の共陽性を示すものは、各々約 70%、90%であった。ACC、RS 両領域において、各群の有意な差を認めなかった。

FJB 陽性細胞は、ACC および RS 領域ではいずれの群でも観察されなかった。ACC および RS 各領域の Iba-1 染色では、全ての陽性細胞が非活性化型ミクログリアの形態を保っていた。

【考察】

本研究の結果より、ACC、RS における DCX 陽性細胞数の減少の原因は神経細胞死によるものではないことが示唆された。GBI 10 分による DCX 陽性細胞の減少は、DCX 陽性細胞の成熟化による DCX の陰性化や、DCX と共陽性を示す PV 陽性ニューロンの変化により皮質の再構築を行う潜在能力が消失した可能性が考えられる。