

論文内容要旨

論文題目

ラット慢性脳虚血におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞、オリゴデンドロサイト及びミエリンの経時的変化と脳機能との関連の検討

所属部門: 臨床的機能再生部門
所属講座: 神経機能再生学講座
氏名: 千田 裕一郎

【内容要旨】

背景: 大脳白質は脳機能に直接関わる神経線維の集まりであり、小病変でも重篤な脳機能障害をきたす可能性があるが、脳虚血後の大脳白質障害の病態については未だ不明な点が多い。脳虚血後の大脳白質障害モデルとしては、両側総頸動脈閉塞によるラット慢性脳虚血モデルを用いた報告が多く、オリゴデンドロサイトやミエリンが障害され、認知機能障害が生じるとされている。しかし、組織学的変化と認知機能低下との関連や組織と機能の回復に関する報告はない。

本研究では、脳虚血後の大脳白質障害の病態解明の一助となることを目的として、ラット慢性脳虚血モデルにおける成熟オリゴデンドロサイトの分化前段階であるオリゴデンドロサイト前駆細胞、オリゴデンドロサイト及びミエリンの経時的変化と組織学的変化と脳機能の相関を解析することとした。

方法: SD ラット(雄 210-250g)を用いて、両側総頸動脈結紮による慢性脳虚血モデルを作製した。組織学的評価は、脳梁において術後 2、4、6、8、12 週に抗 NG2 抗体 (OPC のマーカー)、抗 GST- π 抗体 (OLG のマーカー)を用いて免疫染色を行った(n=6)。また、虚血後 4、6、8、12 週に、脳梁を採取し、抗 MBP 抗体(ミエリンのマーカー)を用いてウエスタンブロッティングを行った(n=7)。認知機能評価は、Morris の水迷路試験を術後 2、4、6、8、12 週に行った (n=10-14)。運動機能評価は、rotarod 試験を術前 3 日間、術後 1、3、5 日と、1-8 週まで週 1 回行った(n=6)。

結果: NG2 陽性細胞数は、虚血群の術後 4 週で有意に増加した(P<0.05)。GST- π 陽性細胞数は、虚血群の術後 2 週で有意に減少し(P<0.05)、4 週から 12 週では sham 群と有意差がなかった。MBP は、虚血群の術後 4 週から 12 週まで有意に減少していた(P<0.05)。一方、認知機能は、虚血群の術後 2 週から 12 週まで有意に低下(P<0.01)しており、MBP と同様の結果であった。運動機能は、術後 1 日から 8 週まで、虚血群と sham 群に有意差はなかった。

結論: ラット慢性脳虚血モデルにおいて、OPC は術後 4 週で有意に増加し、6 週から 12 週までは sham 群と比べ有意差がないことが初めて明らかになった。OLG は術後 2 週で有意に減少するが、4 週から 12 週までは sham 群と有意差がなく、回復することが初めて明らかになった。ミエリンは術後 4 週から 12 週まで有意に減少した。一方、認知機能はミエリンと同様に 2 週から 12 週まで有意に低下した。以上より、認知機能障害に関与する組織学的変化は OLG の減少ではなく脱髄であることが示唆された。従って、慢性脳虚血による認知機能障害の回復には再髄鞘化が重要な因子の一つであると考えられた。

Keywords: 慢性脳虚血、オリゴデンドロサイト前駆細胞、オリゴデンドロサイト、ミエリン、認知機能

平成21年 1月 28日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名:千田裕一郎

論文題目:Temporal profile of oligodendrocyte and myelin in corpus callosum compared with brain function following chronic cerebral ischemia in rats

審査委員: 主審査委員

嘉山 孝子 (嘉山)

副審査委員

中村 孝夫 (中村)

副審査委員

鈴木 匡子 (鈴木)

審査終了日:平成21年1月21日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

大脳白質は脳機能に直接関わる神経線維の集まりであり、小病変でも重篤な脳機能障害をきたす可能性があるが、脳虚血後の大脳白質障害の病態については、未だ不明な点が多い。本研究では、脳虚血後の大脳白質障害の病態解明の一助となることを目的として、ラット慢性脳虚血モデルにおける成熟オリゴデンドロサイトの分化前段階であるオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)、オリゴデンドロサイト(OLG)及びミエリンの経時的変化と組織学的変化と脳機能の相関を解析している。

本研究では、両側総頸動脈結紮によるラット慢性脳虚血モデルを作製し、組織学的評価は、脳梁における抗 NG2 抗体 (OPC)、抗 GST- π 抗体 (OLG)を用いた免疫染色と抗 MBP 抗体(ミエリン)を用いたウエスタンブロッティングを術後 12 週まで行っている。認知機能評価は、術後 12 週まで水迷路試験を行っている。

これらの結果、OPCは術後4週で有意に増加し、6週以降は元に戻る事が初めて明らかになった。また、OLGは術後2週で有意に減少するが、4週以降は回復する事が初めて明らかになった。ミエリンは術後4週から12週まで有意に減少した。一方、認知機能はミエリンと同様に4週から12週まで有意に低下した。

以上より、認知機能障害に関与する組織学的変化は脱髄であることが示唆され、慢性脳虚血による認知機能障害の回復には OLG の回復ではなく、再髄鞘化が重要な因子の一つであると考えられた。

本審査委員会では、申請者の上記説明に対して種々の質疑応答を行うとともに論文の改良点を指摘した。その後、本研究が厳密な手法で行われ、結果の解釈も妥当であり、慢性脳虚血におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞、オリゴデンドロサイトの経時的変化及び脱髄と認知機能障害の関連に関して新見を与えていると評価した。従って、本研究論文は学位を授与するに値するものと判定した。

(800字以内)