



Title	Anti-RGMA neutralizing antibody ameliorates vascular cognitive impairment in mice
Author(s)	山元, 真也
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101500
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	山元 真也
論文題名 Title	Anti-RGMA neutralizing antibody ameliorates vascular cognitive impairment in mice (RGMA中和抗体はマウスにおける血管性認知機能障害を改善する)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>血管性認知機能障害は脳血流不全によって引き起こされるが、詳細な病態生理の解明に至っていない。海馬歯状回の顆粒細胞下帯は、神経幹細胞から新しい神経を生み出す「神経新生」によって記憶の形成に寄与している。当研究室の先行研究では、神経軸索再生阻害因子であるRGMA (Repulsive Guidance Molecule A) が、健常成体マウスの神経新生を抑制することを発見した。本研究の目的は、血管性認知機能障害マウスモデルにおけるRGMAの海馬神経新生への役割を解明することである。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>血管性認知機能障害マウスモデルとして両側総頸動脈狭窄 (Bilateral common carotid artery stenosis: BCAS) モデルを採用した。本モデルでは、マウスの両側総頸動脈に留置されたマイクロコイル (内径: 0.18 mm) により、慢性的な脳低灌流が引き起こされる。</p> <p>本モデルの海馬におけるRGMAの発現をWestern blottingで評価したところ、術後1週目および5週目のBCAS群では、頸動脈を露出したのみのSham群と比較して海馬におけるRGMAの発現が有意に上昇していた。</p> <p>本モデルの海馬歯状回において神経新生を評価するため、免疫組織染色を行った結果、術後5週目のBCAS群ではSham群と比較して未熟神経細胞のマーカーであるDCX陽性細胞が有意に減少し、神経新生障害が確認された。神経新生をさらに詳細に評価するため、BrdU (チミジン類似体) を用いて増殖細胞を標識した。BrdU投与直後の術後3週目のBCAS群では、神経幹細胞の細胞分裂が増加していた。一方、術後3週目にBrdUを投与し、2週間経過後に評価したところ、BCAS群では新規に生まれてDCX陽性細胞まで生存・分化できた細胞数が減少していた。さらに、術後3週目のBCAS群においては、アポトーシス (細胞死) を示すCleaved-caspase3陽性のDCX細胞が有意に増加していた。</p> <p>次に、慢性的脳低灌流による海馬歯状回の神経新生障害に対するRGMA中和抗体の治療効果を検討した。RGMA中和抗体の投与により、BCAS手術後に生じたDCX陽性細胞の減少やDCX陽性細胞におけるアポトーシスが緩和された。また、Barnes maze と Novel object recognition test を用いた行動学的評価の結果、RGMA中和抗体が慢性的脳低灌流によって引き起こされる空間記憶障害と新規物体認識機能の低下を有意に改善することが示された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
RGMAは血管性認知機能障害における海馬神経新生障害および認知機能障害に関与しており、RGMA中和抗体が新たな治療法となる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 山元 真也

論文審査担当者	(職)	氏 名	署 名
	主 査 大阪大学教授	山 下 俊 葉	
	副 査 大阪大学教授	河 原 行 郎	
	副 査 大阪大学教授	佐 藤 真	

論文審査の結果の要旨

血管性認知機能障害は脳血流不全を原因として発症するが、その詳細な病態生理は未だ十分に解明されていない。本研究では、神経新生を抑制する因子として知られるRGMa (Repulsive Guidance Molecule A) の役割に着目し、BCAS (Bilateral common carotid artery stenosis) モデルマウスを用いた解析を行った。BCASモデルにおいては、慢性的な脳低灌流が誘発され、海馬におけるRGMaの発現が術後1週目および5週目で有意に上昇していることが確認された。さらに、海馬歯状回における神経新生を評価した結果、DCX陽性細胞の減少および未熟神経細胞のアポトーシスが観察された。

また、RGMa中和抗体を投与することで、これらの神経新生障害が緩和されることが明らかとなり、行動試験では空間記憶機能および新規物体認識能力の有意な改善が確認された。以上の結果から、RGMaが血管性認知機能障害における神経新生障害および認知機能低下に深く関与していることが示され、RGMa中和抗体が新しい治療戦略となる可能性が示唆された。

これらの成果は学術的に重要であり、本研究に基づく学位授与は十分に値するものと考えられる。