



Title	虚血性軸索傷害後における神経変性傷害の病態解析
Author(s)	田口, 潤智
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37808">https://hdl.handle.net/11094/37808</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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

氏名	田口潤智
博士の専攻分野 の名称	博士（医学）
学位記番号	第 9944 号
学位授与年月日	平成 3 年 11 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	虚血性軸索傷害後における神経変性傷害の病態解析
論文審査委員	(主査) 教授 早川 徹 (副査) 教授 鎌田 武信 教授 塩谷弥兵衛

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

ラットの中大脳動脈閉塞後、同側の視床では直接虚血を受けていないにもかかわらず緩徐なニューロンの変性萎縮が生じる。また同じ現象はヒトの脳梗塞後にも観察されており、梗塞後の多彩な症状や脳血管性痴呆の原因としても重視されている。この視床変性は軸索を傷害された視床-皮質路ニューロンの逆行性変性であろうと推定されてきたが、これを実験的に実証しその病態を主として免疫組織学的手法を用いて解析する事を目的とした。

### 〔方法ならびに成績〕

#### I. 視床-皮質路ニューロンのラベリングによる逆行性変性の解析

成熟ウィスターラットの両側体性感覚領野に投射する視床ニューロンを True blue でラベリングし、1週間後に左中大脳動脈を閉塞した。その後4週間大脳皮質と視床における蛍光でラベルされたニューロンの変化を観察した。梗塞1週間後には大脳皮質の梗塞巣内でニューロンのラベリングは完全に消失していた。しかし梗塞巣近傍や対側の皮質ニューロンは4週間後まで神経細胞体や樹状突起がよくラベリングされていた。視床VPL核におけるラベルされたニューロンの密度を経時的に観察すると、梗塞側ではラベルされたニューロンの密度は2週間後より低下し始め、以後徐々に減少し、4週間後には対側の35%に減少した。

#### II. 中大脳動脈閉塞による虚血性軸索傷害後のニューロン及びその近傍のアストロサイトの免疫組織学的検討

1) 抗 200kD neurofilament (NF) 抗体による検討: Sham手術群においては抗 200kD NF で染色されるのは神経線維のみで細胞体は染色されなかった。梗塞 3 日後には病変側の内包と線条体における染色される神経線維の数は減少したが、肥大して染色される神経線維が出現した。7 日後には梗塞巣近傍の皮質及び病変側視床において神経細胞体と樹状突起が肥大して染色されるニューロンが認められた。2 週間後の梗塞側大脳皮質ではこのようなニューロンの染色性は認められなくなったが、病変側視床のニューロンでは 3 週間後まで神経細胞体が肥大して染色されるものが存在した。1 ヶ月以降には、大脳皮質、視床ともこのようなニューロンは認められなかった。

2) 抗 myelin 塩基性蛋白抗体による検討: 本抗体によって染色される髄鞘は内包、線条体において虚血後 7 日目まで変化はなく、3 ヶ月後には変性した軸索の周囲の髄鞘は消失していた。

3) 抗 GFAP 抗体による検討: GFAP 陽性の反応性アストロサイトは虚血後 3 日頃より増加し 7 日目をピークとしそれ以後徐々に減少した。

4) 抗 c-fos 蛋白抗体による検討: c-fos 蛋白の発現はおもに反応性アストロサイトにみられた。そこで梗塞巣周辺の GFAP 陽性アストロサイトにおける c-fos 蛋白の発現率を定量すると虚血後 3 日では 17%, 虚血後 7 日では 47%, 虚血後 14 日では 10% であった。対側の大脳皮質、視床、同側の視床には c-fos 蛋白陽性の細胞は認められなかった。

5) 抗 bFGF 抗体による検討: 梗塞 7 日後に初めて梗塞巣周辺の皮質、白質でニューロンのみならず反応性のアストロサイトにも抗 bFGF 抗体によって強く染色される細胞が出現した。対側皮質、両側視床では一部のニューロンのみが染色された。

6) bFGF の Western blotting: 梗塞 1, 2 週間後の梗塞周囲皮質と対側皮質、及び両側の視床抽出液での Western blotting の結果、虚血後 2 週間まで梗塞側皮質抽出液で 31 kD, 45 kD の分子量をもつ bFGF が他の部位より多く存在した。

#### [総括]

1. True blue によりラベルされた視床-皮質路ニューロンは梗塞後蛍光が経時的に減少し、虚血性軸索傷害後の視床ニューロンの逆行性変性が示唆された。
2. 虚血性軸索傷害を受けた皮質ニューロンでは neurofilament の軸索内輸送の停滞が比較的短期間に消失する。一方、視床ニューロンでは虚血後軸索内輸送の改善が遅延した。虚血性軸索損傷後にもニューロンが生存するための一つの条件として停滞した軸索内輸送の早期改善の必要性が示唆された。
3. 虚血周囲の大脳皮質、白質に c-fos 蛋白陽性のアストロサイト、また bFGF 陽性のアストロサイトが認められた。これら反応性アストロサイトが軸索傷害後の皮質ニューロンの生存に関与していることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は局所脳虚血後に発生する二次的神経傷害の病態を実験的に解明したものである。即ちラット中大脳動脈閉塞モデルを用いて局所脳虚血を作成し、その後経時的に神経病理学的検索を行なった。その結果、梗塞側の視床萎縮が発生するのは視床-皮質路ニューロンの逆行性変性に起因することを明らかにするとともに、神経軸索傷害後の神経細胞の生存には神経栄養因子（bFGF）が関連することを証明した。本研究は虚血後徐々に進行する二次的神経傷害の病態を解明し、その治療法の開発を促す意義ある研究であり、学位論文に値すると思われる。