The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	IDENTITY OF THE DORSAL HIPPOCAMPAL REGION MOST VULNERABLE TO CEREBRAL ISCHEMIA
Author(s)	赤井, 文治
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38733
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、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

【 4 】

氏　　名	赤　井　文　治（あかい ふみはる）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学 位 記 番 号	第　1 0 8 1 3　号
学位授与年月日	平成 5 年 5 月 11 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	IDENTITY OF THE DORSAL HIPPOCAMPAL REGION MOST VULNERABLE TO CEREBRAL ISCHEMIA. （背側海馬における虚血脆弱部位についての再考察）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　柳原　武彦 （副査） 教 授　早川　　徹　　教 授　遠山　正彌

論 文 内 容 の 要 旨

［目　的］

虚血にたいして脆弱性を有する海馬内においては，CA 1 錐体細胞は“遅発性神経細胞死”を来すことが知られており，最も脆弱であるとされている。しかしながら，免疫組織学的に調べると，従来の頭部冠状断では，CA 1 内側部と subiculum 間，並びに CA 1 外側部と CA 3 a 間に位置すると考えられる部位が虚血早期にほとんど同じ時間経過をもって免疫染色性を失うことが突き止めらている。更にこれは，血流の再開後も不可逆性変化として見られ，遅発性神経細胞死に先立って認められる。CA 1 外側部と CA 3 a 間は解剖学的には CA 2 と推測されるが，CA 1 内側部と subiculum 間の間の錐体細胞に関しては不明であり，“subiculum-CA 1 ”と仮称してきた。これらの錐体細胞の脆弱性が何に起因するかを知る上で，これらの二つの部位の錐体細胞群の解剖学的な帰属を知ることが重要であり，従来の組織学に加え，免疫組織学的並びに組織化学的に検討を行うことを目的とした。

［方法並びに成績］

成熟砂ネズミ（Meriones unguiculatus）の両側総頸動脈を10分間遮断することにより，特異的に CA 2 並びに“subiculum-CA 1 ”に傷害部位を作成した。摘出した脳は，左右半球に分割した後に，免疫組織化学と組織化学の二重染色用として，硫化水素飽和エタノールにて固定した。従来，用いられていた冠状断切片用と共に CA 2 錐体細胞の樹状突起（appical dendrite）の長径に平行な切片を得るために，水平面に対して15度，冠状断の垂直面に対して80度で切断した標本を作成した。全て 6 ミクロンの連続切片とした後，MAP 1 ＋ 2（microtubule-associated protein 1 and 2 ）の免疫組織及び Timm の亜鉛染色をおこなった。他の連続切片は Nissl 染色を行い，神経細胞の胞体の観察用とした。

元来海馬錐体細胞の分類は鍍銀法に基づくものであり，Lorente de No（1934）の報告に従って判定した。鍍銀法としては，変法 Karnovsky 固定液で還流固定した脳を，免疫染色用に作成したのと同様の方向に切断したものを用いた。過マンガン酸カリ，オスミウムによる前処置を 4 - 7 日間行い，2 日間の鍍銀を行った。ツェロイジン包埋，ヴィブラトーム切片として観察した。連続切片上で認められた障害部位を camera lucida で描画し，更に三次元構

成を行った。

MAP 1 + 2 免疫染色陽性部位は褐色に，亜鉛染色陽性部位は黒色に同一切片上で認められる。MAP 1 + 2 は錐体細胞の樹状突起に特に強く認められ，海馬の stratum oriens, radiatum が濃染して描出される。亜鉛染色では，CA 3 , CA 4 が強く染色され, CA 1 と CA 2 の境界で明瞭に終わる。CA 2 領域では，反応産物は，apical dendrite の膜表面に認められ，CA 3 b, c 領域では apical, basal dendrite 共に認められる。10分の前脳虚血では，“subiculum-CA 1 ”，CA 2 領域の錐体細胞は MAP 1 + 2 の染色性を喪失する。“subiculum-CA 1 ” は 6 - 7 層の錐体細胞より成り，明かに小型の錐体細胞より成る隣接する CA 1 領域とは，鑑別される。CA 1 錐体細胞には染色性の変化は認められない。更に正中側に位置する錐体細胞にも変化が認められない。CA 2 領域で染色性の失われている細胞はCA 3 錐体細胞に類似した大型の細胞であり，この下層の位置する，染色性を失っていない小型円形の CA 1 錐体細胞とは容易に区別できる。この変化を連続切片にて，吻側より追跡すると CA 3 錐体細胞の中に現れた染色性の消失した細胞群が，尾側に行くに従い，更にその中に割り込んだCA 1 錐体細胞群により，両側に位置することが認められる。海馬中央では，外側のものは CA 2 領域に，内側のものは“subiculum-CA 1 ” に位置することになる。更に“subiculum-CA 1 ” の正中側の細胞群は CA 3 錐体細胞であり，隣接して歯状回顆粒細胞が認められる。亜鉛染色にても，免疫反応の消失した“subiculum-CA 1 ” の錐体細胞に反応産物が認められず，CA 2 錐体細胞の特徴であり，加えて鍍銀標本にても CA 2 錐体細胞の特徴ある樹状突起の形態を示した。

［総　括］

免疫組織化学，組織化学の重染色の連続切片を検討することにより，海馬において最も虚血に対して脆弱であると考えられた二部位が，同一錐体細胞群であることが判明した。更に鍍銀染色並びに亜鉛染色で見られた特徴より，CA 2 錐体細胞であることが裏付けられた。この細胞群は片側頸動脈閉塞，両側頸動脈閉塞並びに後交通動脈閉塞の何れにても短時間後に変化が認められる。4 - 5 分にて不可逆的変化となる。但し，従来の組織学では24時間後にしか検出できない。従って桐野等の見出した“遅発性神経死” を呈する CA 1 錐体細胞とは区別して考える必要がある。

“subiculum-CA 1 ” の領域には急峻な血流勾配が認められるが，CA 2 領域には認められず，血流説のみでは説明されない。更に glutamte receptor も CA 1 領域と有意差は認めていない。解剖学的に CA 2 錐体細胞の樹状突起末梢部が髄液腔と接している為に，虚血障害時にイオンの流入が起こりやすいことが関与すると考えている。

論文審査の結果の要旨

本研究では，虚血神経細胞傷害の機序解明のため，免疫組織学的手法，組織化学的手法を駆使し，更に鍍銀等の組織学的手法をも加えることにより，海馬 CA 1 錐体細胞の遅発性神経細胞壊死より，虚血早期に変化を来す，より脆弱な錐体細胞群として，CA 2 錐体細胞があることを見出した。従来選択的脆弱性の認められている“subiculum-CA 1 ”，“paramedian hippocampus”，“medial-CA 1 ” と称された部位が CA 2 の一部であること，更に内側に位置する細胞群が CA 3 錐体細胞であることを，重染色法で得られた結果をもとにして，三次元構成をおこなうことにより明らかにした。ここに虚血性神経細胞壊死を来す新たな神経細胞群を独立させ，CA 1 錐体細胞群において考えられた，グルタミン酸，グルタミン酸レセプター等以外の因子の神経細胞死への関与を想定させるものである。すでに電子顕微鏡学的な研究で脳脊髄液腔に面した神経細胞樹上突起にまず虚血による形態変化が起こることも明らかにされており，また細胞生物学的にも bFGF, NT- 3 の発現，再開通後早期の SOD の発現等も検索されている。今後この部位をモデルとした，選択的脆弱性の研究が，虚血性神経細胞障害の機構解明，しいては治療への方向性を与えるものと思われ，本研究は，学位論文に値する研究成果であると考えられた。