

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | ラット咬筋神経切断後の三叉神経運動核におけるグリア細胞の動態                                                                                                                                                                                                                                             |
| Author(s)    | 小倉, 秀                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Citation     | 大阪大学, 2016, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/56133">https://hdl.handle.net/11094/56133</a>                                                                                                                                                                                        |
| 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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</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

## 論文内容の要旨

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 氏 名 ( 小倉 秀 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                |
| 論文題名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ラット咬筋神経切断後の三叉神経運動核におけるグリア細胞の動態 |
| 論文内容の要旨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |
| <p>近年グリア細胞はニューロンの支持のみならず、様々な情報伝達に関与することが明らかとなってきた。これまで末梢神経損傷後の中枢神経系でのグリア細胞の変化については特にミクログリアに注目して、研究が進められてきたが、アストロサイトについてはその動態は明らかにされていない。</p> <p>そこで本研究では、ラット咬筋神経切断後の三叉神経運動核におけるミクログリアとアストロサイトの動態及びそれらの関係について検討した。さらに、ミノサイクリンを用いてミクログリアの活性化を抑制した場合の神経切断後のミクログリアおよびアストロサイトの動態を検討した。</p> <p>生後6週齢雄性SD系ラットの右側咬筋神経切断後、三叉神経運動核に対して、損傷ニューロンのマーカーであるactivating transcription factor-3 (ATF-3) とミクログリアのマーカーであるionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba1)、アストロサイトのマーカーであるglial fibrillary acidic protein (GFAP)に対する抗体を用いて、免疫組織化学染色を行った。Iba1陽性細胞は神経切断後、損傷ニューロンの近くに集積し、大きな細胞体と太く短い突起を持つアメーバ様の形態に変化し、数も増加した。切断後3～5日で三叉神経運動核内においてIba1陽性細胞の占める割合が最高値に達し、切断後28日には形態も数もほぼ正常な状態まで回復した。一方、GFAP陽性細胞は神経切断後、損傷ニューロンへ突起を伸ばす形態変化を認め、数も増加した。切断後5～7日で三叉神経運動核内においてGFAP陽性細胞の占める割合が最高値に達したが、Iba1陽性細胞とは異なり、切断</p> |                                |

後28日でも三叉神経運動核内にGFAP陽性細胞は多く認められた。神経切断後、損傷ニューロンとそれを取り囲むように位置するIba1陽性細胞との間にGFAP陽性細胞が突起を伸延していた。

次にミクログリアの活性化を抑制した状態下でのミクログリアとアストロサイトの動態を検討するため、神経切断2日前よりミノサイクリンの腹腔内投与を行った。ミノサイクリン投与により、三叉神経運動核内におけるIba1陽性細胞及びGFAP陽性細胞の占める割合は、切断後3日、5日共に生理食塩水投与を行った対照群と比較し減少した。また、ミノサイクリン投与により、GFAP陽性細胞の占める割合の増加は抑制された。しかしながらミノサイクリン投与後も、Iba1陽性細胞、GFAP陽性細胞の形態は、対照群と同様であった。

以上の結果から、咬筋神経切断により、三叉神経運動核内のミクログリアとアストロサイトは損傷ニューロンの近傍に集積し、形態的变化することが明らかとなった。このことより神経損傷によるニューロン-グリア間作用の存在が示唆された。

また、神経切断後のアストロサイトの変化はミクログリアの変化より遅れて認められ、アストロサイトは損傷ニューロンとミクログリアとの間に突起を伸ばしていた。それに加え、ミノサイクリン投与によりミクログリアの活性化を抑制することにより、三叉神経運動核内におけるアストロサイトの占める割合の増加が抑制されたことから、ミクログリア-アストロサイト間作用の存在が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 ( 小 倉 秀 )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |         |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|-------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | (職) | 氏 名     |       |
| 論文審査担当者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 主 査 | 大阪大学教授  | 古郷 幹彦 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 副 査 | 大阪大学教授  | 吉田 篤  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 副 査 | 大阪大学准教授 | 野原 幹司 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 副 査 | 大阪大学講師  | 岩井 聡一 |
| <p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>本研究は、ラット咬筋神経切断後の三叉神経運動核におけるグリア細胞の動態を検討した。その結果、ミクログリアとアストロサイトは神経切断後活性化し損傷ニューロンの近傍に集積するが、その時期はアストロサイトの方が遅れる。さらに、アストロサイトは損傷ニューロンとミクログリアとの間に突起を伸ばしていた。ミノサイクリン投与によりミクログリアの活性化を抑制すると、ミクログリアのみならずアストロサイトの活性化も抑制されたことからミクログリア・アストロサイト間作用の存在の可能性が示された。以上は、中枢神経系でのグリア細胞はニューロンの支持のみならず、様々な情報伝達に関与するとともに、損傷ニューロンの修復・再生に関与している可能性を示すものであり、博士(歯学)授与に値するものと認める。</p> |     |         |       |