



Title	Quantification of sympathetic hyperinnervation and denervation after myocardial infarction by three-dimensional assessment of the cardiac sympathetic network in cleared transparent murine hearts
Author(s)	横山, 光樹
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69244
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 横山 光樹			
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	坂田 泰史
	副 査	大阪大学教授	松村 泰志
	副 査	大阪大学教授	中谷 敏
論文審査の結果の要旨 心臓における交感神経の役割は重要であり不整脈の発生や心不全の悪化に寄与することが知られているが、従来の方法ではマウスの心臓における交感神経の分布の観察は薄い切片や表面に限定されており、全体像を三次元的に把握することはできなかった。当研究では、組織透明化技術を心臓に応用し蛍光免疫染色を併せて行うことにより、マウス心臓の交感神経分布を三次元的に高い解像度で観察することを可能とし、その詳細な立体構造を明らかにした。さらに、心筋梗塞の病態モデルにおいても同様の方法で観察が可能であり、心筋梗塞後におこる神経の構造変化を捉え、定量的評価もすることができた。この方法は心疾患モデルにおける交感神経の関与を研究するうえで有効なツールとなると期待され、心臓病研究において意義のある研究であり、学位に値すると考える。			

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	横山 光樹
論文題名 Title	Quantification of sympathetic hyperinnervation and denervation after myocardial infarction by three-dimensional assessment of the cardiac sympathetic network in cleared transparent murine hearts (組織透明化技術を用いたマウス心筋梗塞後神経リモデリングの三次元的解析および定量化)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 心臓は豊富な自律神経支配を受けている臓器である。心臓交感神経は心臓生理機能の維持に不可欠であり、その機能破綻は不整脈基質の形成や心不全の悪化に寄与する。そのため、心臓交感神経の構造を観察することは有意義であるが、従来法ではその三次元的分布を観察することは困難であった。 また、心筋梗塞において交感神経リモデリングが引き起こされることが良く知られており、心筋虚血によって神経が傷害を受けると傷害より遠位部の神経線維が消失し（除神経）、その後虚血境界領域において神経線維の増多（nerve sprouting）が起こる。この心筋梗塞後の交感神経リモデリングは致死的不整脈の発生と関連し、予後不良因子であることが知られている。 本研究では、組織透明化技術と免疫染色を併用することにより心臓交感神経の三次元構造を明らかにし、さらに心筋梗塞において神経リモデリングの三次元的可視化および定量的解析を行うことを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 マウス成獣の心臓を4%パラホルムアルデヒドで灌流固定後に摘出し、アミノアルコール・尿素・界面活性剤などを含む水溶性溶剤を用いて透明化処理を行った後に、交感神経および冠血管を蛍光免疫染色し、共焦点顕微鏡およびライトシート顕微鏡で観察を行った。この方法により心臓は透明化され、交感神経線維を貫壁性に観察することが可能であった。心臓全体の交感神経および冠血管を観察することができ、拡大像では交感神経線維が心臓表面から心筋を貫き血管周囲に絡みつくように分布する様子が三次元的に可視化された。また、冠血管とは独立して分布する神経線維も認められた。さらに、冠動脈左前下行枝の外科的結紮による心筋梗塞モデルを作成し、モデル作成2週間後に心臓を摘出し、同様の方法を用いて観察を行った。心筋梗塞モデルにおいても透明化および免疫染色をすることで同様に観察が可能であった。心筋梗塞における交感神経リモデリングの特徴的所見である、除神経および虚血境界領域におけるnerve sproutingが三次元的に可視化され、定量評価において虚血境界領域における神経密度は正常の2倍以上に増加していた。 〔総括(Conclusion)〕 組織透明化を用いた新しい方法により心臓交感神経の三次元的な観察が可能であり、さらに心筋梗塞モデルにおける交感神経リモデリングの立体的構造を可視化し定量することが可能であった。	