

Title	Inflammatory projections after focal brain injury trigger neuronal network disruption: An 18F-DPA714 PET study in mice
Author(s)	細見, 早苗
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72543">https://hdl.handle.net/11094/72543</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"〉</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 細見 早苗	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 嶋 津 岳 士
	副 査 大阪大学教授 藤 野 裕 士
	副 査 大阪大学教授 岩 島 昂 彦
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>本研究は、頭部外傷後に進行する慢性神経炎症が神経変性疾患の発症に関与する事を示した前臨床研究である。大脳皮質局所損傷モデルマウスにおいて、translocator protein - Positron Emission Tomography、magnetic resonance spectroscopy、tractographyといった画像診断技術を相補的に用いることにより、頭部外傷後に直接損傷部の局所炎症が収束した後も損傷側視床で慢性神経炎症が持続していること、その慢性炎症部では損傷を受けていない神経まで変性をきたすことを描出した。またその病態生理を組織学的に解明した。</p> <p>現行の治療の目的は、一次性脳損傷後に起こる脳内の炎症反応をできるだけ抑制し、二次性脳損傷を防ぎ、患者の予後改善に努めることにある。本研究で検出した遷延性炎症も治療対象となりうる事が証明され、外傷局所の急性炎症をコントロールするだけでは治療として不十分であることを証明した。本研究は頭部外傷後の神経変性疾患の発症を防ぐ新たな治療戦略を開発する臨床研究へと繋がる研究であり、学位に値するものと認める。</p>	

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	細見 早苗
論文題名 Title	Inflammatory projections after focal brain injury trigger neuronal network disruption: An $^{18}\text{F}$ -DPA714 PET study in mice (大脳皮質損傷後、投射を介して波及していく神経炎症によって神経回路は破綻する: $^{18}\text{F}$ -DPA714 PET を用いた前臨床試験)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>頭部外傷が神経変性疾患のリスクファクターであることが知られているが、その発症機序について未だ十分に解明されておらず、有効なモニタリングツールも存在しない。本研究では、頭部外傷後の神経変性が神経炎症の遷延により生じると仮説を立てた。臨床応用可能な画像技術を用いて、頭部外傷後に生じる神経炎症の病態を解明することを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>C57/BL6J 8-10週齢雄マウスでControlled cortical impact (CCI) モデルを作成した。損傷部位は左側大脳皮質の運動感覚野に設定。Translocator protein (TSPO) - Positron Emission Tomography (PET) を用いて、損傷後1/4/7/14/21/28/42/63/94日における神経炎症を検出し半定量評価した (CCI n=31, sham n=30)。PET撮影後の脳切片を用いて、マクロファージ・ミクログリアの集積を免疫染色 (CD11b/TSPO/DAPI) で評価した。また、TSPO-PETで捕らえた炎症部位を通過する神経軸索をtractographyで評価した。クロドロネート静脈注射により末梢由来のマクロファージを一時的に枯渇させた後、損傷後1週目にTSPO-PET撮影を行った。炎症の遷延が認められた部位を関心領域に設定したMagnetic Resonance Spectroscopy (MRS) で、慢性期 (損傷後28/42/63/94日) における脳内代謝産物を測定し健側と比較した。損傷後28日に電子顕微鏡を行ないMRSの所見を確認した。直接損傷部である大脳皮質では損傷後1週目をピークにTSPO uptakeが収束したが、損傷側視床では損傷後14週までuptakeが持続した。免疫染色によって、TSPOは損傷側大脳皮質では丸まったCD11b陽性細胞に強く発現していた。また、損傷側視床においては突起を縮めたCD11b陽性細胞に中程度発現していることが確かめられた。Tractographyの所見とあわせ、これらの炎症細胞は損傷をうけた大脳皮質-視床投射に集積していることがわかった。クロドロネート投与群のTSPO-PETでは、コントロール群に比して大脳皮質のuptakeは低下したが、視床のuptakeは上昇していた。慢性期の損傷側視床でのMRSは、健側に比べて、神経のマーカであるNアセチルアスパレートが低下し、嫌気性代謝のマーカである乳酸、グリア細胞のマーカであるミオイノシトール、細胞増殖のマーカであるコリンが上昇し続けていた。電子顕微鏡での観察により、損傷側視床で変性した神経に集積する活性型ミクログリアが認められ、MRSの所見と一致していた。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>CCIマウスモデルにおいて、直接損傷部の局所炎症が収束した後も、神経投射先である視床で神経炎症が持続していることを示した。神経投射を介して炎症が波及していく病態をBrain Injury Related Inflammatory Projections (BIRIP) と名称した。また、TSPO-PETを用いたBIRIPの診断方法を確立した。</p>	