

博士論文要旨

論文題名：脳梗塞後の機能回復機序に関する研究

立命館大学大学院生命科学研究科

生命科学専攻博士課程後期課程

ヤマグチ ナツミ

山口 菜摘

脳梗塞などによって脳が傷害されると、運動、感覚、認知機能障害などが引き起こされる。リハビリテーションによって運動を促すとそれらの機能障害が改善するとされているが、その詳細な機序は明らかになっていない。その原因として、従来のモデル動物において作製される脳梗塞巣の再現性の低さや生存率の低さが挙げられる。本研究では、個体間で血管走行に差が小さいC.B-17/Icr-+/+Jclマウスを用いることにより極めて再現性の高い脳梗塞を誘導し、脳梗塞後の運動介入による機能回復や脳梗塞巣周囲における病態生理学的リモデリングを正確に評価することを可能とした。本モデルマウスに対してrunning wheelを設置した環境での飼育によって自発運動を促し、脳梗塞後の機能回復が促進されることを確認した。随意運動を担う大脳皮質運動野第5層に存在する錐体細胞に着目すると、運動を行わない群では、脳梗塞巣周囲において興奮性神経伝達情報の入力構造である樹状突起スパインの数が減少していた。自発運動を促した群では、脳梗塞巣の大きさや残存した皮質体積、脳梗塞巣周囲の神経細胞数は変化しなかったが、非脳梗塞マウス群と同程度のスパイン数が維持されていた。神経細胞形態は、周囲の環境変化に影響を受ける。グリア細胞は神経細胞周囲の環境を維持する重要な構成要素であり、脳梗塞後の運動はその表現型を変化させることが予想される。実際に、脳梗塞直後から3日目までに新生したアストロサイトが、脳梗塞後15日目の全アストロサイト中で占める割合が運動によって増加した。さらに、トランスクリプトーム解析により、運動群アストロサイトにおいて非運動群アストロサイトと比較して10遺伝子が発現上昇し、70遺伝子が発現低下することが明らかになった。この遺伝子発現低下は、神経細胞形態に関わるものがgene ontology解析によって示された。変動のあった遺伝子のうち、樹状突起スパイン減少作用が既に知られているLipocalin 2に着目した。その結果、スパイン減少緩和がみられた大脳皮質運動野第5層において、Lipocalin 2を発現しているアストロサイトが運動によって有意に減少していた。本研究によって、脳梗塞後のリハビリテーションによる機能改善には自発運動による樹状突起スパイン減少抑制が重要であり、それにはアストロサイトの表現型変化が関わっていることが示された。