

## 論文の内容の要旨

氏名：加藤 智 一

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名： Enriched environment が海馬神経細胞死及び神経新生へ与える影響：ラット脳虚血モデルを用いた検討

Influence of stress on hippocampal neuronal cell death and neurogenesis in rat cerebral ischemia in enriched environment

### 【要旨】

脳血管障害は、我が国における死亡原因の第4位である。本疾患の予防は、現代医療の大きな課題である。過去に、予防医学の観点から環境要因が脳虚血に及ぼす影響を検討した研究がある。虚血前のストレス負荷が、ラット脳虚血モデルにおける海馬の遅発性神経細胞死を増悪させ、神経新生を抑制することが知られている。一方、ストレスとは対照的な環境である enriched environment (EE) が脳血管障害による神経細胞損傷に対してどのような影響を及ぼすかは未だ明らかにされていない。そこで、ラットの一過性前脳虚血モデルを用いて、虚血前の EE が脳虚血による神経損傷に及ぼす影響を与えるか検討した。月齢6ヶ月の雄 Sprague-Dawley (SD) ラット32匹を SE+Sham 群 (standard environment : SE)、SE+虚血群、EE+Sham 群及び EE+虚血群の4群 (各8匹) に分けた。SE 飼育群は 255×220×150 mm の飼育ゲージで6週間、各ゲージ2匹ずつ飼育した。一方、EE 飼育群は 800×400×610 mm の広いゲージで6週間飼育した。各ゲージに4匹ずつ飼育し、ゲージ内にはプラスチック製のトンネル、プラットフォーム、木製のブロック、ランニングホイールを設置した。虚血を負荷する SE+虚血群と EE+虚血群の2群では、6週間の飼育後に全身麻酔下で両側総頸動脈の10分間の遮断と低血圧を併用する Smith らのモデルに従ってラットの一過性前脳虚血を作成した。虚血を負荷しない SE+Sham 群と EE+Sham 群では、両側頸動脈を露出し虚血を負荷しない Sham 手術を施行した。虚血負荷もしくは Sham 手術後より、bromodeoxyuridine (BrdU) を7日間連続して腹腔内投与した後に灌流固定を行い、脳冠状断切片を作成した。空間記憶の評価として Y 字迷路試験 (Y-maze test) と新奇物体認知試験 (novel object recognition test : ORT) の行動解析を飼育前、6週間の飼育後 (虚血前) 及び灌流固定前 (虚血1週間後) の計3回施行した。Fluoro-Jade B と BrdU による免疫組織学化学染色を行い、それぞれ海馬における神経細胞死と神経新生を検討した。結果は、虚血前に EE で飼育したことにより、海馬 CA1 の神経細胞死が減少した。一方、神経新生については EE+虚血群と SE+虚血群の間で有意差を認めなかった。空間記憶は EE 下の飼育によって向上し、さらに虚血負荷による傷害を軽減することが明らかとなった。本研究ではメカニズムについて検証しておらず、今後の課題と言える。本研究結果は、予防的に普段から社会活動・身体活動に富んだ環境で生活することによって、脳卒中による神経障害を軽減する事を示唆している。これは、脳虚血障害に与える環境因子の影響を示す有用な知見と思われる。