

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 木下 浩作

(副査) 教授 阿部 修 教授 内山 真

教授 徳橋 泰明

脳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、ストレスが軽減されている環境（enriched environment：EE）が脳血管障害後の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。

本研究は、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を検討した独創性のある報告である。

【材料と方法】雄 Sprague-Dawley ラットの飼育方法により、SE+Sham 群（standard environment：SE）、SE+虚血群、EE+Sham 群及び EE+虚血群の 4 群に分けた。SE 飼育群は 255×220×150 mm のゲージで飼育した。EE 飼育群は、SE 飼育群より広いゲージ（800×400×610 mm）で飼育し、ゲージ内にはトンネルやランニングホイールを設置した。6 週間の飼育後に一過性前脳虚血を作成し、その後 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った。Fluoro-Jade B (FJB) 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評価した。空間記憶の評価として Y 字迷路試験と新奇物体認知試験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。各行動解析の結果は虚血前後でのスコア減少率 [(虚血前スコア - 虚血後スコア) / 虚血前スコア × 100] を算出して評価した。

【結果】(1) 行動解析：Y 字迷路試験と新奇物体認知試験ともに、EE+虚血群のスコア減少率は、SE+虚血群と比較して有意に低値を示した ($p < 0.05$)。 (2) 海馬の遅発性神経細胞死：虚血を負荷した 2 群 (SE+虚血群と EE+虚血群) では、非虚血群 (SE+Sham 群と EE+Sham 群) と比較し、FJB 陽性細胞数の有意な細胞数増加を認めた ($p < 0.05$)。さらに、EE+虚血群では、SE+虚血群と比較して神経細胞死の有意な減少を認めた ($p < 0.05$)。 (3) 海馬の神経新生：虚血群は非虚血群と比較して BrdU 陽性細胞数の有意な増加を認めた ($p < 0.05$)。

【考察】予防医学の観点から脳虚血負荷前の EE が神経細胞死や神経新生にどのように影響するかは十分検討されていない。本研究は、虚血前の EE 下での飼育が虚血による海馬の遅発性神経細胞死を抑制することや、虚血前の空間記憶を向上させ、虚血負荷による空間記憶の低下を軽減することが示された。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である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

平成 27 年 2 月 18 日