

論文の内容の要旨

氏名：高峰 裕 介

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット脳挫傷モデルにおける MRS2179 および Pyrazol-3 の効果

脳挫傷における病態は、外力による一次性脳損傷と、それに引き続く虚血性障害、炎症反応などの二次性脳損傷に大別される。これらのさまざまな要因がアストロサイトを活性化し、形態を変化させ、最終的に慢性期のグリオシスを引き起こす。本研究ではアストロサイト活性化におけるカルシウムウェーブとアストロサイトの細胞内カルシウム濃度上昇という二つの経路に着目した。脳挫傷急性期に選択的 P2Y1 受容体拮抗薬の MRS2179 を投与しアストロサイトのカルシウムウェーブを抑制することで、慢性期のグリオシスを抑制可能か検討した。また、出血に反応して活性化する transient receptor potential canonical 3 (TRPC3) チャネルの選択的阻害薬である Pyrazol-3 (Pyr3) を投与しアストロサイトの細胞内カルシウム濃度上昇を抑制することで、慢性期のグリオシスを抑制可能か検討した。

脳挫傷モデルとしてラット cortical contusion injury (CCI) モデルに対して急性期に MRS2179 および Pyr3 を局所投与し、その効果を検討した。脳挫傷 28 日後の組織に抗 GFAP 抗体を用いてアストロサイトの免疫染色を行うと、Naïve 脳と比較し CCI-Control 群のアストロサイトは大脳皮質を中心に肥大化し、その密度も高くなっていることが確認された。しかし CCI-MRS2179 群および CCI-Pyr3 群では陽性細胞数、細胞体の肥大化はともに抑制されていた。これらの陽性細胞を定量化するために抗 GFAP 抗体を用いた Western blotting を行った。外傷 3 日後には CCI-Control 群の GFAP 発現量は Naïve 群と比較して有意に高い値を示したが、CCI-Pyr3 群では CCI-Control 群と比較して有意に低い値を示した。外傷 28 日後には CCI-Control 群の GFAP 発現量はさらに増大したが、CCI-MRS2179 群、CCI-Pyr3 群では CCI-Control 群と比較して有意に低い値を示した。CCI を与えたすべての群で脳挫傷組織周囲に Holzer 染色で陽性の細胞が認められた。これらはリンタングステン酸・ヘマトキシリン染色では深青色に染色され、グリオシスであると考えられた。グリオシスの程度を比較するため連続切片を用いて外傷 28 日後のグリオシス体積を測定した。CCI-Control 群では非外傷側と比較し著明なグリオシスの増加を認めたが、CCI-MRS2179 群、CCI-Pyr3 群の外傷側では CCI-Control 群と比較し有意にグリオシス体積の抑制を認めた。

ラット脳挫傷モデル急性期の MRS2179、Pyr3 の投与は、慢性期のグリオシスを抑制した。今後グリオシスを制御することにより、外傷後の神経再生の促進やてんかんの予防や治療が可能になると考えられた。