

## 論文の内容の要旨

氏名：神 谷 光 樹

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：繰り返し軽微脳損傷におけるグリア細胞の動向

【背景】外傷性脳損傷において、最も頻度が高いのは軽傷頭部外傷に分類される群であり、その頻度は全体のおよそ 80%とされている。その中で最も問題となるのは脳振盪である。脳振盪は頭部への直接打撃あるいは振動により発症し、一過性の意識障害を呈するものの予後は良好であるが、近年脳振盪に繰り返し暴露されると、遅発性に認知機能の低下、気分の変化、行動の変化、筋肉の異常など多彩な障害を後遺することが報告されている。現在は脳振盪を繰り返すことが原因であると確立されており、その多彩な症状を呈する病態は慢性外傷性脳症と呼ばれている。なぜ脳振盪を繰り返すと遅発性に慢性外傷性脳症に陥るのかわかっておらず、その病態の解明が急がれている。本研究では、繰り返し軽微脳損傷モデルにおいて、単回損傷と比しどのような病態の悪化がみられるかを観察した。特にグリア細胞の活性化とそれに起因する変化を生化学的および組織病理学的に観察、検討した。

【実験方法】Weight drop 法を用いた closed head injury によるラット繰り返し脳振盪モデルを作製した。単回脳振盪群と 5 回脳振盪群を作製し、最終外傷当日と 28 日後に脳検体を摘出した。正常対照群として外科的処置を行っていない Naïve 群を作製した。最終脳振盪直後に細胞外液中 adenosine triphosphate (ATP) 濃度をバイオセンサーで測定した。アストロサイトの発現定量のために glial fibrillary acidic protein (GFAP)、炎症細胞であるマイクログリアの発現定量のために CD11b の Western blotting を行った。組織染色として Nissl 染色、アストロサイトに対する免疫染色、グリオシス評価のためリンタングステン酸・ヘマトキシリン染色を行った。Polymerase chain reaction にて細胞死の指標である Caspase3、組織炎症の指標である inducible nitric oxide synthase、組織破壊の指標である matrix metalloproteinase-9 を測定した。

【結果】単回脳振盪群と繰り返し脳振盪群を比較した時、主に繰り返し脳振盪群でアストロサイトの反応性が亢進していたが、外傷直後の細胞外液中の ATP ピーク値および、有意差はないものの慢性期の GFAP 値においては単回脳振盪群の方がより高い値を示した。

【結論】ラット繰り返し脳振盪モデルは単回脳振盪モデルと比較し、アストロサイトの反応が亢進する部分とむしろ低下する部分がある。繰り返し脳振盪後にはアストロサイトの強い活性化とそれに引き続く細胞応答が観察された。