

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Neonatal Brains Exhibit Higher Neural Reparative Activities than Adult Brains
in a Mouse Model of Ischemic Stroke

(成体期に比べ、新生児期のマウスの脳では、脳梗塞発症後の神経再生能が高い)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体再生制御系

神経再生医学 (指導教授 中込 隆之)

氏 名 西山 遼

虚血性脳卒中は高齢者に発症することが多いが、新生児期にも発症することがある。新生児脳卒中は、定義上、生後 28 日目までに発症する脳卒中であり、成体期に発症する脳卒中に比べ、後遺症が少なく、予後は良好であるとされている。しかしながら、そのメカニズムは十分に解明されていない。

そこで、今回、我々は新生児期 (生後 13 日目; P13) と成体期 (8-12 週齢) の異なる発生時期のマウスを用いて、脳梗塞発症後の虚血領域での組織修復、神経再生機構の相違を比較検討した。

新生児期 (P13) と成体期 (8-12 週齢) のマウスに対して、それぞれ左中大脳動脈を焼灼切離し (middle cerebral artery occlusion; MCAO)、脳梗塞モデルを作製した。脳切片を作成し、梗塞領域の大きさを TTC 染色と HE 染色を用いて比較検討した。また免疫組織化学染色を用いて脳梗塞巣内および梗塞周囲領域において神経幹細胞マーカー (nestin, Sox2)、新生ニューロンマーカー (doublecortin; DCX) を発現する細胞の面積又は数を比較検討した。さらに、新生児期と成体期マウスの脳梗塞巣から単離培養した神経幹細胞を用いて、増殖能や分化能を比較するとともに、マイクロアレイ解析で遺伝子発現の相違を検討した。

TTC 染色と HE 染色による解析の結果、脳梗塞領域の大きさは、急性期 (脳梗塞後 1 日目) では両群間において有意差を認めなかった。一方、脳梗塞後 14 日目に施行した HE 染色による解析の結果、脳梗塞領域の大きさは新生児マウスで有意に小さかった。免疫組織化学染色の結果、新生児期のマウスでは成体期のマウスに比べて、特に梗塞巣周囲において神経幹細胞や新生ニューロンが有意に多かった。また、マイクロアレイ解析の結果、新生児マウスから単離された神経幹細胞では、成体マウスから単離された神経幹細胞に比べて神経分化に関与する遺伝子発現が多くみられた。

発生時期の異なるマウス脳梗塞モデルを用いた検討の結果、成体期と比較して、新生児期では脳梗塞発症後の虚血周辺領域において、より多くの神経幹細胞や新生ニューロンの存在を認めたことから、新生児期は成体期に比べて、脳傷害に対して高い神経再生能力をもつと考えられた。