

氏名	竹内 勇人
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5787 号
学位授与の日付	平成30年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Long-Term Potentiation Enhances Neuronal Differentiation in the Chronic Hypoperfusion Model of Rats (慢性低灌流ラットに長期増強を行うことで海馬における神経分化が促進される)
--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

論文審査委員	教授 阿部康二	教授 浅沼幹人	准教授 西木禎一
--------	---------	---------	----------

学位論文内容の要旨

軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)患者において、神経新生を促進させることは、海馬機能を温存し、アルツハイマー病や非アルツハイマー病による認知症への進展を抑制する可能性が示唆されている。またこれら認知症は慢性低灌流と深く関連が示唆されている。

今回慢性低灌流モデルラットに対して長期増強(Long-term potentiation : LTP)を誘発させることで海馬の神経新生を促進させることができるかどうか実験を試みた。

慢性低灌流モデルとして両側総頸動脈永久結紮(P2VO)ラットを使用し、結紮から1週間後の亜急性期に perforant pathway の高頻度電気刺激を行い、LTPを誘発させた。高頻度刺激から1週間後に免疫蛍光染色を行い、神経新生を評価した。これ加えて別 study として P2VO 作成後 3ヶ月経過したのち高頻度刺激を与えるモデル(chronic phase model)でも同様の検討を行った。

高頻度刺激を与えた群では神経新生が促進され、LTPが得られた群ではさらに増強された。chronic phase model ではこのような現象は認められなかった。

以上のことから、慢性低灌流ラットにおいてLTPを誘発することで神経新生が増強され、治療への応用の可能性が示唆された。また治療には適切なタイムウインドウが存在することも示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、認知症との関連も示唆されている脳慢性低灌流について、ラットを用いて電気刺激による長期増強誘発が海馬神経細胞新生を促進させることができるか否かについて検討したものである。ラット両側総頸動脈永久結紮1週間後から perforant pass高頻度電気刺激を行いLTPを誘発させた。その結果、高頻度刺激を与えたラット群の海馬では神経新生が促進され、LTPが得られた群ではさらに増強され、幼弱神経細胞マーカーDCXもより多く出現した。一方、結紮3か月後から高頻度刺激を与えたラット群の海馬ではこのような変化は認めなかった。以上より、脳慢性低灌流ラットでは早期にLTPを誘発することで神経新生と神経細胞分化が増強される可能性が示唆され、将来的な認知症治療応用への発展が期待された。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。