

学位論文内容抄録

論文題目

Learning behaviors and hippocampal CA1 neurons in transient ischemia-loaded gerbils

(一過性前脳虚血砂ネズミを用いた、学習行動と海馬 CA1 ニューロンの研究)

指導(紹介)教授: 加藤 宏 司

申請者氏名: 李 建 民

脳の神経細胞は血流障害に脆弱で、なかでも記憶に深く関係しているとされている海馬の CA1 領域の神経細胞では一過性の虚血の数日後に特異な遅発性神経細胞死がおこる。

砂ネズミはウィリス動脈輪で内頸動脈系と椎骨動脈系との間の連絡がないため、両側の総頸動脈を閉塞するだけで前脳虚血をおこすことができる。前脳虚血モデルを用いた学習実験としては、ラットで周囲の視覚情報を手がかりとしたモリスの水迷路や八方迷路で研究が行われているが、容易に作成できる砂ネズミの前脳虚血モデルの研究論文は数編しかない。その理由は、砂ネズミは泳ぎが得意でなく、動脈輪に変異が多く、一定した虚血モデルが得られないからである。

砂ネズミの前脳虚血モデルを用いて水迷路あるいは八方迷路を用いた研究では、5-10 分間の閉塞後の 3-10 日目では作業記憶が障害され、これは CA1 領域の神経細胞死と、この時期におこる過剰な運動行動とに起因すること、および 21 日後からスタートした学習行動に回復が見られることが知られている。

本実験では、5 分 (five-min, F 群) と 10 分 (ten-min, T 群) の砂ネズミ前脳虚血モデルを用いた。砂ネズミに適した場所学習の装置 (4ヶ所からの餌取り装置、4-pellet taking test, 4-PTT)、日常行動、感覚、および運動をチェックする装置を作成して、術後の過剰運動が消失する 10 日目 (-10 群) および 20 日目 (-20 群) から 4-PTT の学習実験をスタートした。本研究では: 1) 神経細胞死の程度と学習行動との関係、2) 術後の過剰運動と学習行動との関係、3) 学習障害の回復、4) 残存神経細胞の性質について検討した。結果は以下のようであった。

1) CA1 領域の平均残存神経細胞は対照群を 100% とすると、F-10 群では $69.1 \pm 3.0\%$ ($n=6$)、T-10 および T-20 群ではそれぞれ、 12.4 ± 3.0 ($n=6$) および $10.9 \pm 2.9\%$ ($n=6$) であった。2) 4-PTT 学習では、過剰行動が見られなくなった T-10 群で、対照群 ($n=7$) と比較して有意の障害が見られ、作業記憶が障害されていた。3) T-20 群では生存神経細胞数は T-10 群と同程度であるにもかかわらず、4-PTT 学習の回復がおこっていた。4) いずれの群も、海馬スライスの残存神経細胞の電気刺激の閾値、シナプスの長期増強および脱長期増強の程度には対照群との差はなかった。

以上の結果から、4-PTT 装置が砂ネズミの学習行動の研究に有効なこと、この学習行動に海馬が一部は関わっていること、術後の過剰行動が T-10 群の学習障害の原因ではないこと、および海馬以外の脳部位の代償作用が 3 週間以内起こっていることを結論した。

平成 17 年 2 月 8 日

山形大学大学院医学研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 李 建民

論文題目：一過性前脳虚血砂ネズミを用いた、学習行動と海馬 CA1 ニューロンの研究

Learning behaviors and hippocampal CA1 neurons in transient ischemia-loaded gerbils

審査委員：主審査委員

遠藤 政夫

副審査委員

加藤 丈夫

副審査委員

後藤 薫



審査終了日：平成 17 年 2 月 8 日

【論文審査結果要旨】

海馬の CA1 領域の神経細胞は虚血に対する感受性が高く、一過性の虚血の数日後に特徴的な遅発性神経細胞死を起こす。記憶・学習への関与が強いとされている海馬の血流障害に対する脆弱さは、脳虚血後の記憶・学習障害に大きな役割を演じていることが想定されている。砂ネズミでは、脳血管の解剖学的特徴から、ウィリス動脈輪で内頸動脈系と椎骨動脈系との間の連絡がないので両側の総頸動脈を閉塞するだけで前脳虚血を起こすことができる。李建民氏は、この解剖学的特徴を生かして、砂ネズミの前脳虚血モデルを作成し、① CA1 領域の神経細胞の組織学的変化（神経細胞死の程度の把握）、② 4-PTT (4-pellet taking test): 4ヶ所からの餌取り装置による学習行動の変化、③ 細胞レベルにおける電気生理学的変化（シナプス可塑性、長期増強, LTP: long-term potentiation、脱長期増強）との関連性を解析し以下の結果を得た。① CA1 領域の平均残存神経細胞%は、F-10 群では約 70 %、T-10 および T-20 群では、約 10 %と、ことに 10 分虚血後には高度の神経細胞死が観察された。② 4-PTT 学習では、T-10 群では、対照群と比較して有意の障害が見られたが、T-20 群では、生存神経細胞数は T-10 群と同程度であるにもかかわらず、4-PTT 学習行動の顕著な回復が見られた。③ 海馬スライスの生存神経細胞では、電気刺激の閾値、シナプスの長期増強 (LTP) および脱長期増強の程度は、すべての実験群において対照群と差はなかった。本研究におけるもっとも重要な知見は、CA1 領域の神経細胞の 90%に虚血による細胞死がおこっても、虚血 10 日後におこった学習行動の障害は、神経細胞数の変化なしに 20 日後には顕著に回復したことである。このことは、CA1 領域の高度の神経細胞死が存在しても脳は学習機能を回復するという意味を意味する。今回の研究では、回復の代償機構の機序までは明らかにすることはできなかったが、CA1 領域の生存神経細胞機能は正常に維持されており、本研究では、CA1 領域神経細胞の高度な細胞死が存在しても生存細胞の機能を含む脳の統合機能による学習のためのネットワークの形成が可能であるという重要な知見が示された。従って学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の学位を取得するに十分に値すると判定した。