



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	マウス海馬スライスにおける神経炎症とシナプス可塑性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	干野, 晃嗣
Description	配架番号 : 2316
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12575号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66126
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Koji_Hoshino_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 干 野 晃 嗣

	主査	教授 渡 邊 雅 彦
審査担当者	副査	教授 石 田 晋
	副査	准教授 北 村 秀 光
	副査	教授 神 谷 温 之

学 位 論 文 題 名

マウス海馬スライスにおける神経炎症とシナプス可塑性に関する研究
(Studies on the relationship between neuroinflammation and synaptic plasticity in the mouse hippocampus)

本論文において申請者は、神経炎症とシナプス可塑性の関係を明らかにするためにマウス海馬急性スライスを用いてシナプス可塑性の一つであるシナプスの長期増強 (long-term potentiation; LTP) を主な評価項目として電気生理学的手法により実験を行った。第1章では Interleukin (IL)-1 β の灌流投与により海馬の様々な部位の LTP に影響を与えるか検討を行い、IL-1 β はシナプス特異的に NMDA 受容体依存性の LTP のみを抑制することを示した。第2章では敗血症関連脳症の機序解明と治療介入の可能性を検討するために盲腸結紮穿孔 (cecal ligation and puncture; CLP) マウスを用いてミノサイクリンの海馬 LTP に与える効果を検討した。CLP マウスでは対照群と比較し LTP が有意に低下していたが、ミノサイクリンを投与されたマウスでは LTP が有意に改善した。また、IL-1 受容体の拮抗薬である IL-1ra の灌流投与により CLP マウスの LTP が有意に改善した。以上の結果より、敗血症におけるシナプス可塑性低下の機序としては IL-1 受容体を介したシグナルの関与が示唆され、ミノサイクリンはその小膠細胞抑制作用により LTP を改善する可能性を示唆した。

審査に当たり、まず副査の北村秀光准教授より IL-1 β 以外のサイトカインの影響について質問があった。申請者は IL-1 β の他にも tumor necrosis factor (TNF) - α が海馬 LTP を抑制するという報告があり、CLP マウスにおいても TNF- α や IL-6 の海馬組織内濃度が上昇しているという報告があるため、それらが関与している可能性は認めつつ、今後他のサイトカインの影響を検討する必要があると回答した。また、CLP マウス作成 24 時間後に実験を行った根拠について質問があった。それに対して申請者は、過去の報告で CLP 作成数時間後の早期から海馬内サイトカインがすでに上昇しているという報告があり、多くの論文で 24 時間後に実験を行っているためそれを参考にしたと回答した。次に、副査の神谷温之教授より急性スライス作成時に小膠細胞が活性化され、それが結果に影響を与えている可能性はないかとの指摘があった。申請者はその可能性は認めつ

つも、対照群では顕著な LTP が誘導されているため結果の解釈には影響を与えないのではないかと回答した。また、ミノサイクリンの投与により血中エンドトキシン値や生存率に改善がないにも関わらず LTP は改善しているという点をどう解釈するかとの質問があった。申請者は、CLP マウスは腹腔内膿瘍の病態を模しており、その根治療法は外科的ドレナージや手術であることから、生存率が改善していないのは理にかなっており、LTP の改善は過去にミノサイクリンが敗血症後の海馬依存性認知機能を改善させることを行動学実験で示した報告と矛盾しないと回答した。次に副査の石田晋教授より LTP は具体的にシナプスに何が起きているのか、また LTP の定量方法は確立されたものなのかとの質問があった。申請者は、LTP は長期間にわたるシナプス伝達の増強が起こっており、電気生理学的には興奮性シナプス後電位の振幅や傾きで定量されることが多いと回答した。また、IL-1 β は具体的に LTP シグナル伝達のどこに作用しているのか質問があった。申請者は今回の実験からは NMDA 受容体より下流のシグナルに影響を与えていることしか明らかにできず、過去の報告では MAPK family が増加しているなど候補となる標的分子は存在するため、それらの拮抗薬を使用した今後のさらなる実験が必要であると回答した。次に主査の渡邊雅彦教授より、ミノサイクリンの血液脳関門透過性に関する質問があった。申請者は、ミノサイクリンは非常に血液脳関門の透過性がよい薬剤で腹腔内投与により速やかに脳内濃度が上昇することを過去の文献を引用しながら回答した。また、CLP マウス作成後に実際に小膠細胞が活性化されているという報告はあるのかという質問があった。申請者は今回の実験と同じ時間枠で行われた過去の実験で、免疫染色により小膠細胞の活性化を示した文献があると回答した。最後に、一つの視点から物事をみるのではなく、基本に立ち返りながら様々な角度で現象を解析していくことの必要性について審査員より助言があった。

この論文は、神経炎症がシナプス可塑性にあたえる影響とその治療介入の可能性を示した点において高く評価され、今後の実験結果によってその詳細な機序を解明することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。