

# 琉球大学学術リポジトリ

マウス脊髄前角におけるミクログリアの活性化とKC  
C2 の発現低下を介した緩い坐  
骨神経結紮後の神経変性及び再生の緩徐な進行

メタデータ	言語: en 出版者: 琉球大学 公開日: 2022-08-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 屋富祖, 司 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002019518">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002019518</a>

令和4年1月25日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	屋富祖 司
論文審査委員	審査日	令和4年1月21日	
	主査教授	松下 正之	
	副査教授	黒柳 秀人	
	副査教授	加藤 康太郎	
(論文題目)			
<p><b>Slow progression of sciatic nerve degeneration and regeneration after loose ligation through microglial activation and decreased KCC2 levels in the mouse spinal cord ventral horn</b>  <b>(マウス脊髄前角におけるミクログリアの活性化と KCC2 の発現低下を介した緩い坐骨神経結紮後の神経変性及び再生の緩徐な進行)</b></p>			
(論文審査結果の要旨)			
<p>上記論文に関して、その研究に至る背景と目的、研究の内容、研究成果の意義と学術的水準について、慎重かつ公正に検討し、以下のような審査結果を得た。</p>			
<p><b>1. 研究に至る背景と目的</b></p> <p>末梢神経損傷は、感覚系、運動系両方に障害を与える。神経損傷後の変化に関して多くの報告はあるが、末梢神経損傷により引き起こされる運動機能の低下と神経組織の病理変化及びマーカー分子発現の経時的変化との関連については不明な点が多い。さらに、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症など神経絞扼性疾患のモデルを用いた運動機能に関する研究は皆無である。本研究は、これら不明な点を明らかにすることを目的として、坐骨神経を緩く結紮(絞扼)した神経損傷モデルマウスを作製し、下肢運動機能、坐骨神経組織及びマーカー分子発現の経時的変化を解析している。</p>			
<p><b>2. 研究の内容</b></p> <p>10-12 週齢の雄マウス(C57BL/6J)を用いて坐骨神経径を半分にする結紮モデルマウスを作製し、①下肢運動機能、②坐骨神経の組織変化、③第 5-6 腰髄前角におけるマーカー分子の発現を客観的に評価した。マーカー分子として、ミクログリアに発現する Iba1、神経ペプチドの 1 種ガラニン、アセチルコリンの合成酵素 Choline Acetyl Transferase (ChAT)、細胞内 Cl<sup>-</sup>濃度を低下させ GABA/グリシンの作用を抑制性に導く K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>共輸送体(KCC2)を解析した。その結果、結紮後、下肢運動機能(SFI)は急激に低下し、術後 7 日で最低値を示し、21-28 日の間で有</p>			

意に改善するが、以後変化せず、56日でも有意に低値であった。坐骨神経は7日ですべての軸索が変性し、14日に無髄軸索が現れ、28日からは軸索の再生・髄鞘化が進行し、56日には有髄軸索の密度が結紮前と同程度に回復した。坐骨神経が変性する7日までに、ChATの減少、ガラニンの出現、ミクログリアの活性化、KCC2の減少が見られた。軸索が変性している間、ガラニンの発現は継続した。低下したChATは、無髄線維の再生とその髄鞘化に伴い徐々に増加し、56日までに回復した。神経変性・再生時、ミクログリアが活性化され、その期間、KCC2の発現は低下したままであった。活性化が終了すると、KCC2の発現は増加に転じ、神経再生が終了するタイミングで回復した。これらの変化は、所属講座でこれまでに報告した神経切断後の変化と比べ、ゆっくりと進行していた。以上の結果から次の可能性が示唆された。

①坐骨神経の緩い結紮は、切断と比較して緩徐な神経変性・再生を誘導する。②マーカー分子の変化は末梢神経の再生と連動するが、機能回復とは必ずしも連動しない。③ミクログリアの活性化、KCC2低下によるGABA/グリシンの興奮性作用が神経の再生に寄与する。

### 3. 研究結果の意義と学術的水準

以上の研究内容は、神経絞扼性疾患における運動障害の病態変化を示した最初の報告である。さらに、運動機能・病理組織・マーカー分子の発現との時間的關係を明らかにしており、今後、運動障害のメカニズム解明に向けた指標となることが期待される。審査の過程を通じて、運動機能が十分に回復しない原因、マーカー分子の変化の上流にある分子機構などさらに深めるべき課題が明らかになったが、この研究は、将来の治療法の開発に繋がる研究であり、学術上貢献するところが大きく、国際的に評価できるものである。

以上により、本論文は学位授与に十分値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。

令和 4 年 1 月 25 日

(別紙様式第 8 号)

最終試験結果の要旨

報告番号	*課程博第 号	氏名	屋富祖 司
論文審査委員	審査日	令和 4 年 1 月 21 日	
	主査教授	松下 正之	(印)
	副査教授	黒柳 秀人	(印)
	副査教授	和田 康太郎	(印)
(最終試験結果の要旨)			
最終試験は口頭による公開討論によって行い、以下の件について確認を行った。 その結果、			
1. 提出論文の内容、意義についてよく把握している。			
2. 実験の目的と方法について理解、熟知している。			
3. 実験結果について正しく解析している。			
4. 関連研究の文献をよく理解している。			
5. 研究成果の展望について確かな見解を有している。			
と判断され、最終試験判定は合格とした。			

備考 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書とすること。

2 \*印は記入しないこと。