

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症モデルマウスの神経細胞萎縮とシナプス変性

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19183

学位授与番号	甲第 1828 号		
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日		
氏 名	坂井 健二		
学位論文題目	Neuronal atrophy and synaptic alteration in a mouse model of dentatorubral-pallidoluysian atrophy (齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症モデルマウスの神経細胞萎縮とシナプス変性)		
論文審査委員	主 査	教 授	三邊 義雄
	副 査	教 授	加藤 聖
			東田 陽博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

遺伝性脊髄小脳変性症である齒状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) では神経細胞脱落が齒状核赤核系、淡蒼球ルイ体系にほぼ限局するにも係わらず、中枢神経系が全体的に小さくなっていく「小造り脳」と表現されてきた現象が知られている。この現象の病態を解明する目的で、DRPLA トランスジェニックマウス脳の病理形態学的な解析を行った。【対象と方法】CAG リピート数 129 (Q129) の DRPLA トランスジェニックマウスを灌流固定し、ゴルジ染色を用いて大脳皮質の第 5 層錐体神経細胞の細胞体面積、樹状突起径、樹状突起の分枝数、樹状突起棘 (スパイン) の密度や面積を計測した。また、超微形態学的に大脳皮質 2 層の神経終末の面積や post-synaptic density の長さ、延髄錐体路および脳梁の軸索径を計測した。【結果】Q129 マウスは若年型 DRPLA に類似の表現型を呈し、生後 4 週頃から失調、ミオクロヌスで発症、痙攣重積で生後 16 週までに全例が死亡した。生後 4 週頃から脳は進行性に萎縮したが、神経細胞脱落はなかった。神経細胞への変異蛋白質の蓄積は生後 4 日に生じ始め、生後 4 週には中枢神経系全体に拡大した。核内封入体は生後 9 週頃より認めた。神経細胞の胞体、樹状突起は正常対照の 81.3%、79.5% に萎縮し、スパイン密度の減少 (65.7%) や萎縮も認めた。樹状突起の分枝数に差はなかった。皮質第 2 層のシナプスでは、神経終末の面積、postsynaptic density の長さはそれぞれ 84.5%、88.2% と萎縮し、延髄錐体路および脳梁の軸索径もそれぞれ正常対照の 92.1%、90.9% だった。【考察】DRPLA マウスの進行性脳萎縮は、神経細胞 (胞体、樹状突起、シナプスや軸索) の萎縮によると思われる。ポリグルタミンの蓄積が中枢神経系のほぼ全体に生じていること、蓄積とともに萎縮が進行していること、樹状突起の分枝数は保たれていることから、成熟した神経細胞にポリグルタミンが関与して萎縮を生じていると考えられ、今後は両者の関連の解明が必要である。また、Q129 マウスではシナプスの変性も示され、DRPLA の精神発達遅滞や認知症に関与している可能性が考えられた。

本研究は DRPLA における脳萎縮が神経細胞そのものの萎縮で生じていることを明らかにした初めての研究であり、学位に値すると思われる。