福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	Myocardial Infarction Induces Sympathetic Nervous Remodeling in Intermediolateral Nucleus(内容・審査結果要旨)
Author(s)	野寺, 穣
Citation	
Issue Date	2018-03-21
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/742
Rights	This is the pre-peer reviewed version. Published version "Neurosci Lett. 2018 Oct 15;685:114-123. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.004. © 2018 Elsevier B.V."
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-04-27T19:55:22Z

Fukushima Medical University

論 文 内 容 要 旨

氏名（しめい）	のでら　みのる 野寺　穣
学位論文題名	Myocardial Infarction induces Sympathetic Nervous Remodeling in Intermediolateral Nucleus

（背景）心筋梗塞後の交感神経活性亢進には星状神経節（SG）の neural remodeling という形態学的変化を伴う神経活動亢進が関与している。この現象が交感神経系において SG のみならず他の部位でも認められるのかは明らかにはされていない。**（方法）**生後 10～13 週齢の雄ラットの左冠動脈前下行枝を結紮し、心筋梗塞モデルを作成した。その１週間後、あるいは２週間後に脊髄中間外側核(IML: intermediolateral nucleus)が局在する Th2 レベルの胸髄と SG を摘出した。SG 及び IML の neural remodeling については免疫組織染色で評価を行なった。また、リアルタイム PCR 法や蛍光免疫染色により brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、tropomyosin-related kinase receptor B (TrkB)の mRNA 及びタンパク発現の検討を行なった。**（結果）**心筋梗塞２週間後の SG は Sham 群と比較して神経細胞体の大きさの有意な増加が認められた。同様に IML においても心筋梗塞群で神経細胞体の大きさ及び軸索密度の有意な増加が認められた。次に心筋梗塞１週間後の胸髄における神経成長因子の一つ BDNF およびその受容体 TrkB の mRNA の発現は、sham 群に比して有意に増加していた。免疫蛍光染色による検討によっても、IML における BDNF および TrkB のタンパク発現が心筋梗塞群において有意に増加していることが示された。最後に BDNF-TrkB の発現の増加に伴い、IML において成長シグナルが亢進しているか否かを確認するために、ERK (Extracellular signal-regulated kinase) の活性を免疫蛍光染色により検討したところ、活性化 ERK 陽性細胞の割合は心筋梗塞群において有意に高値であった。**（考察）**心筋梗塞後の IML の neural remodeling を神経細胞体の腫大と軸索増生により初めて明らかにした。IML において BDNF 及び TrkB の発現増加及び ERK 活性の亢進が認められたことから、IML の neural remodeling は BDNF/TrkB 経路を介する現象と推察される。胸髄における BDNF の mRNA の発現増加については、その局在は明らかではないが、BDNF の mRNA は IML の位置する脊髄中間層にのみ局在することを考慮すると、IML で増加していた BDNF の由来は IML の細胞体による autocrine、あるいはグリア細胞からの paracrine の可能性が考えられる。**（結論）**心筋梗塞後においては SG のみならず IML も neural remodeling をきたす。IML の neural remodeling には BDNF/TrkB 経路の活性化が関与していることが示唆される。

学位論文審査結果報告書

平成 29 年 12 月 22 日

大学院医学研究科長様：

下記の通り、学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名　　野寺　穣

学位論文名

Myocardial Infarction Induces Sympathetic Nervous Remodeling in Intermediolateral Nucleus

心筋梗塞後の脊髄中間外側核における交感神経リモデリング現象についての検討

心筋梗塞後の交感神経持続活動亢進には星状神経節（SG）の神経リモデリング現象が関与していると考えられてきたが、このような交感神経のリモデリング現象が星状神経節より上位経路に存在する脊髄中間外側核（IML)においても生じているのかは従来不明であった。本研究では、心筋梗塞モデルラットを作製し、心筋梗塞 2 週間後に IML および SG における交感神経リモデリング現象を免疫組織化学的手法により形態学的に検討した。また、心筋梗塞 1 週間後に、神経リモデリング現象に関与する神経成長因子についてリアルタイム PCR 法や蛍光免疫染色法により検討を加えた。

その結果、梗塞 2 週間後、SG で有意な神経細胞体の肥大を認め、IML でも有意な神経細胞体の肥大と神経軸索密度の増加を認めた。また、梗塞 1 週間後の IML で brain-derived neurotrophic factor (BDNF)および受容体 tropomyosin-related kinase receptor B (TrkB)の mRNA およびタンパク発現の有意な増加を認めた。加えて梗塞 1 週間後の IML で活性化 ERK（Extracellular signal-regulated kinase）陽性細胞の有意な増加を認めた。以上の結果から、心筋梗塞後においては、SG のみならず IML にも交感神経リモデリングが生じること、また IML におけるリモデリングには BDNF/TrkB 経路の活性化が関与することが示された。

本研究は従来不明であった IML における心筋梗塞後の交感神経リモデリングとその発生メカニズムを明確にした点で学術的意義が高いものである。このため論文審査委員の総意として本研究論文は学位論文に値すると判断する。

論文審査委員　主査　永福 智志

副査　佐久間 潤

副査　杉浦 嘉泰