

論文題目 マンガン造影 MRI 法による中枢神経障害モデルにおける炎症反応の検出

審査内容

炎症反応は中枢神経系に備わる自然免疫機構であり、グリア細胞やニューロンの活性化に続き、細胞内 Ca^{2+} 恒常性異常が引き起される。MRI では、 Mn^{2+} が Ca^{2+} チャネルや受容体を通して細胞内に取り込まれる性質を利用したマンガン造影 MRI (MEMRI) 法が神経活動の評価などに用いられているが、炎症の検出に適応された例は報告されていない。本研究は、MEMRI 法を用いて炎症による Ca^{2+} 濃度の変化を可視化し、炎症を伴う疾患の診断手法として MEMRI 法を確立することを目的としている。

まず、炎症物質である LPS を脳室内に投与して炎症を惹起した急性炎症モデルラットを作製した。MRI を用いて T1 強調画像 および T2 強調画像を撮像し、炎症による脳室の拡大を確認した。脳実質では両群間で顕著な差は見られなかったため、軽度の炎症が生じていることが示唆された。次に MEMRI 法を用いたところ、LPS 投与群の海馬 CA2 領域で、対照群と比べて信号強度の増加が観察された。この CA2 領域の信号強度増大が Mn^{2+} による T1 短縮効果由来であることを、各組織の T1 値を定量することで確認した。さらに、実際に脳内で炎症が起こっているかを調べるため、免疫組織化学染色を行った。その結果、炎症によって集積する活性型ミクログリアやマクロファージが海馬に多く存在することが分かった。これらの結果は MEMRI によって海馬における炎症を検出できたことを示している。以上の結果から、MEMRI 法による炎症検出には、ニューロンやグリア細胞の Ca^{2+} チャネルが活性化し、 Ca^{2+} および Mn^{2+} の取り込み能が増加したこと、 Mn^{2+} を取り込むことが出来るマクロファージやミクログリアが末梢から遊走され、 Mn^{2+} の取り込み総量が増加したことが関与すると考えられた。

本研究は、神経炎症モデルの海馬において、MEMRI 法を用いて神経炎症を信号強度の増加として検出した最初の報告である。さらに、通常の MRI 測定では検出できない軽度の炎症を検出していることから、MEMRI 法は炎症を伴うアルツハイマー病やパーキンソン病などの疾患の診断手法として有用と考えられる。

以上を統括し、博士の学位論文に値するものと判定した。

審査委員 構造機能物理化学 教授 寺沢 宏明



審査委員 生体機能分子合成学 教授 大塚 雅巳



審査委員 薬学活性学 教授 香月 博志

