

氏 名（本籍）	えん 遠      どう 藤      とし 俊      き 毅
学位の種類	博 士 （医 学）
学位記番号	医 博 第 2 5 3 7 号
学位授与年月日	平 成 2 0 年 3 月 2 5 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学位論文題目	機能的 MRI による大脳皮質一次体性感覚野における脊髄損傷後の機能局在変化に関する研究

（主 査）

論文審査委員	教授 富 永 悌 二      教授 糸 山 泰 人
	教授 高 橋 昭 喜

## 論文内容要旨

脊髄または末梢神経の損傷に伴い感覚神経上行路が遮断されると、大脳皮質一次体性感覚野において機能局在変化が引き起こされることが知られている。サルやラットを用いた研究で脊髄損傷後慢性期における大脳皮質内での機能局在変化が過去に報告されているが、脊髄損傷後早期の変化に関する報告は見当たらず、また機能局在変化に関与するメカニズムの詳細も未だ明らかでない。

本研究では、機能的 MRI をラット脊髄完全損傷モデルに応用し、大脳皮質一次体性感覚野における機能局在変化を、特に脊髄損傷後早期を含めて検討した。さらに、神経軸索の伸長、または脳の可塑性につながる新たなシナプス形成に関与すると報告されている Nogo 受容体複合体に着目し、脊髄損傷後の大脳皮質における発現動態の変化について検討した。

ラット脊髄を中位胸髄レベルで完全切断させたモデルを使用し、脊髄損傷後3日から6ヶ月後までの異なる時点において機能的 MRI を施行、大脳皮質一次体性感覚野での上肢刺激に対する神経活動の経時的変化を検討した。また、大脳皮質における *in situ hybridization* により、Nogo 受容体複合体の構成因子である Nogo 受容体と LINGO-1、さらに神経増殖因子 BDNF の発現動態を検討した。

機能的 MRI では、大脳皮質一次体性感覚野内での機能局在が脊髄損傷後3日目の時点で有意に変化し、脊髄損傷により感覚神経入力が失われた下肢領域が上肢刺激により賦活される様子が観察された。大脳皮質での機能局在変化は慢性期においても持続し、さらに視床における MRI 信号の増強を伴った。*In situ hybridization* では大脳皮質一次体性感覚野下肢領域とそれに隣接する上肢領域内側部分において、Nogo 受容体、LINGO-1 mRNA の発現が脊髄損傷翌日に有意に低下した。BDNF mRNA は下肢領域で損傷3日後に増加した。

以上の結果より、大脳皮質一次体性感覚野における機能局在変化が脊髄損傷後早期より起こり、Nogo 受容体が機能局在変化を誘導する重要な因子の一つである可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

脳は経験や周囲の環境の変化に応じて変化する性質があり、これを脳の可塑性とよぶ。現在までに脊髄ならびに末梢神経損傷にともなう感覚神経上行路の遮断により、脳内において感覚情報を処理する機能局在、いわゆる脳内地図が変化するという現象が知られている。本論文は脊髄損傷後の脳、特に一次体性感覚野における変化を機能的MRIを用いて解明している点がユニークである。機能的MRIは、近年その使用頻度が増加している非侵襲的検査であり、今回の動物実験における知見が、人、ひいては脊髄損傷患者における機能的MRI結果と比較可能である点からも本研究成果は興味深い。さらに本論文ではその変化を脊髄損傷3日後の早期から6ヶ月後までの慢性期にわたり観察しており重要な知見である。

近年、神経軸索伸長阻害因子の一つNogo受容体複合体の作用を拮抗する事で脊髄損傷後の神経再生が促進され、機能回復につながる事がしめされた。本論文では、そのNogo受容体が脊髄損傷局所における神経軸索の伸長のみならず、脳内地図の変化を引き起こす因子の一つであると推察し、脊髄損傷後の脳におけるNogo受容体の発現動態を評価している。その結果、Nogo受容体ならびに、Nogo受容体複合体の構成因子であるLINGO-1の発現動態が、機能的MRI信号の拡大が認められた脳の領域で特異的に低下していることが示され、脊髄損傷後の脳では神経軸索伸長を阻害するNogo受容体の発現が低下し、神経軸索の伸長やあらたなシナプスの形成を通じて脳での機能局在変化を許容するように脳内環境が変化していると考察しており、示唆に富んでいる。

脊髄損傷についてはこれまで損傷部局所における脊髄損傷後の変化について多くの知見が蓄積され治療への応用がはかられてきた。本研究論文は、脊髄損傷後の脳での変化について新たな知見を加えたのみならず、脊髄損傷に対する治療として脳内での環境を整えるもしくは有効に活用する必要性が新たな治療選択肢となりうる可能性を示すものと思われた。方法・解析とも妥当であり、十分な考察もなされている。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

