

審査の結果の要旨

氏名 船水博文

本研究は、従来解明されていなかった脳損傷に対して高頻度経頭蓋的磁気刺激がもたらす効果を明らかにする目的で、MPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)による脳損傷モデルラットを用いて磁気刺激がもたらす効果を海馬および黒質の神経細胞で組織化学的に解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 組織化学的手法によりラットでも MPTP により黒質および海馬で損傷がおきることが示された。黒質では生理食塩水のみを投与した sham 群(24 ± 2)%、Mean \pm SE と MPTP 投与した sham 群(80 ± 2)%、Mean \pm SE においても有意な差がみられた ($P < 0.001$)。海馬では生理食塩水のみを投与した sham 群(15 ± 2)%、Mean \pm SE と、MPTP 投与した sham 群(80 ± 3)%、Mean \pm SE においても有意な差がみられた ($P < 0.001$)。ニッスル染色により黒質ドーパミンニューロンについて損傷を受けた細胞と正常な細胞について比較検討した結果 rTMS 群のほうが sham 群に比べて損傷細胞の割合が約 17%少ないことが示された。統計処理の結果、rTMS 群(63 ± 2)%、Mean \pm SE と sham 群(80 ± 2)%、Mean \pm SE と有意な差がみられた ($P < 0.001$)。抗 GFAP 抗体による免疫染色では rTMS 群のほうが sham 群にくらべて GFAP 陽性箇所がやや多かったものの、アストロサイト活性化は強くないことが示された。また、抗 BDNF 抗体による免疫染色では rTMS 群、sham 群で顕著な違いがないことが示された。
2. 組織化学的手法により海馬 CA3 の錐体細胞について rTMS 群の方が sham 群に比べて損傷細胞の割合が約 48%少ないことが示された。rTMS 群(32 ± 1)%、Mean \pm SE と sham 群(80 ± 3)%、Mean \pm SE と有意な差がみられた ($P < 0.001$)。抗 GFAP 抗体による免疫染色では rTMS 群のほうが sham 群にくらべて GFAP 陽性部位が多くアストロサイトも活性化していることが示された。そして、陽性部位が rTMS 群では神経細胞の周辺に多く見られるということも示された。また抗 BDNF 抗体による免疫染色では陽性反応部位は sham 群では細胞全体が染色されているのに対し rTMS 群では核の周辺が染色されていること、sham 群の方が陽性反応が強いことが示された。
3. 組織化学的手法により海馬 CA1 の錐体細胞について rTMS 群のほうが sham 群に比べて約 53%損傷細胞の割合が少ないことが示された。rTMS 群(20 ± 2)%、Mean \pm SE と sham 群(73 ± 3)%、Mean \pm SE において有意な差がみられた。 ($P < 0.001$)。抗 GFAP 抗体による免疫染色では rTMS 群のほうが sham 群にくらべて GFAP 陽性箇所も多くアストロサイトが強く活性化していることが示された。特に放射状層で顕著であることが

示された。また抗 BDNF 抗体による免疫染色では陽性反応部位は sham 群では細胞全体が染色されているのに対し rTMS 群では核の周辺が染色されていることが示された。

前処理的高頻度経頭蓋的磁気刺激もラット脳損傷に効果

4. MPTP 投与から 11 日目に還流固定した実験

組織化学的手法による損傷を受けた神経細胞の比較では磁気刺激群のほうが黒質で損傷を受けた細胞の割合は約 23% 少ないことが示された。sham 群($61 \pm 3\%$, Mean \pm SE) と rTMS 群($38 \pm 3\%$, Mean \pm SE) で有意な差がみられた ($P < 0.001$)。抗 GFAP 抗体による免疫染色では陽性反応は両群で顕著な差は見られなかった。

さらに、抗 BDNF 抗体による免疫染色では両群で陽性反応に顕著な差は見られなかった。

また、海馬 CA3 で rTMS 群の方が損傷を受けた細胞の割合は約 28% 少ないことが示された。sham 群($57 \pm 3\%$, Mean \pm SE) と rTMS 群($29 \pm 2\%$, Mean \pm SE) で有意な差がみられた ($P < 0.001$)。抗 GFAP 抗体による免疫染色では rTMS 群、sham 群で顕著な違いは見られなかった。また、抗 BDNF 抗体による免疫染色では陽性反応は sham 群の方が強い傾向にあった。

5. MPTP 投与から 5 日目に還流固定した実験

組織化学的手法による損傷を受けた神経細胞の比較では磁気刺激群のほうが黒質で損傷を受けた細胞の割合は約 8% 少ないことが示された。sham 群($62 \pm 3\%$, Mean \pm SE) と rTMS 群($54 \pm 3\%$, Mean \pm SE) で有意差はみられなかった。海馬 CA3 で rTMS 群の方が損傷を受けた細胞の割合は約 25% 少ないことが示された。

sham 群($62 \pm 4\%$, Mean \pm SE) と rTMS 群($37 \pm 5\%$, Mean \pm SE) で有意な差がみられた ($P < 0.01$)。

以上、本論文は脳損傷ラットにおいて磁気刺激は損傷を受けた神経細胞を回復させる効果および神経細胞を保護する効果があるということを組織化学的に明らかにした。本研究はこれまで電気刺激療法が主流であった臨床の分野において、非侵襲的で痛みが少ない磁気刺激による効果的で副作用が少ない精神神経疾患治療法の開発において重要な貢献をなすと考えられ、学位に値するものと考えられる。