

令和元年6月17日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08455

研究課題名(和文) ヒト海馬の分節性と血管の分布様式における三次元的解析

研究課題名(英文) Three-dimensional analysis of distribution pattern of the blood vessels and segmental cortex structure in the human hippocampus

研究代表者

木南 利栄子 (KOMINAMI, Rieko)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：60163672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト海馬の分節的構造と血管との関係を明らかにするため、ヒト海馬(体部)の連続パラフィン切片を作製したのち、HE染色と血管壁の特異マーカーである SMA抗体を用いた免疫染色を交互に行った。これらの画像はデジタル化したのちに、三次元再構築ソフトをもちいて海馬皮質構造と血管との相互関係を三次元的に再構築した。これまでに我々は、海馬の皮質構造には長軸方向に分節的な構造があることを報告してきた。本研究では、海馬に分布する血管においても長軸方向に対して一定間隔で内外側方向に走行する分節的な走行様式を呈していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海馬に関する疾患の多くはその血液量の変化に強い影響を受けることが知られているが、脳の構造がヒトと異なる実験動物を用いた研究からそれらを理解することは難しい。本研究において、長軸方向に分節構造をもつ海馬皮質と同様に、海馬に分布する血管走行においても一定間隔に内外側方向に分節的な走行様式を示すことが明らかとなった。この様な結果から、海馬は長軸方向にある一定の分節的皮質領域ごとに血液供給が行われていることが示唆された。この様な手法を用いたヒト海馬皮質と血管走行との関係を調べた報告はこれまでに無く、解剖学における基礎的構造を示す報告としてだけではなくは臨床的にも極めて重要な知見になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between distribution pattern of the blood vessels and segmental cortex structure in the human hippocampus. The method used serial paraffin sections of the human hippocampus (body part), and then these sections were alternately subjected to HE staining and immunostaining using α -SMA antibody which is a specific marker of blood vessel wall. After digitizing these images, the correlation between distribution pattern of the blood vessels and the human hippocampus cortex was analyzed using three-dimensional reconstruction software. We have previously reported that the human hippocampus cortex has segmental structure that crosses in the long axis direction.

In the present study, it was found that blood vessels distributed in the human hippocampus also exhibit segmental running crossing in the long axis direction.

研究分野：解剖学

キーワード：ヒト脳 海馬 脳血管 パラフィン連続切片 三次元再構築

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでにヒト海馬に分布する血管は樹脂血管鋳型標本 (Duvernoy, HM, Berlin, Springer, 1998) を用いた手法や SEM (走査型電子顕微鏡) を用いた観察が、二次元的および三次元的に詳細に報告されている。これまでの血管鋳型を用いた観察は 3 次元的ではあるが、周囲の脳実質組織を除去する手法であるため「血管走行観察のみに特化」しており、海馬皮質層構造とその血管分布との関係性の解析がむずかしく、現段階では両者をつなぎ合わせる研究はあまり行われていない。

我々は、これまでに、ヒト脳を用いた Gross Anatomical Technology (GAT) により、各脳領域を順次剖出し (Shinohara H et al., Okajimas Folia Anat. 80 : 115-118, 2004)、さらに走査電子顕微鏡 (SEM) を用いて海馬を観察したところ、ヒト海馬を構成するアンモン角 (CA)・海馬台 (支脚) における神経細胞層において長軸方向に特異的な分節状の隆起構造があることを報告してきた (Kominami R et al., Okajimas Folia Anat. 89(4):157-64, 2013.) しかし、この様なこの分節状の隆起構造は、海馬研究に多用されているラットやマウス等では認められず、ヒト海馬に特異的に発達した構造であることが推測される。

そこで、本研究ではヒト海馬皮質層構造における分節的隆起構造とその血管分布の相関関係を詳細に解析し、これまで各々別個に解析されてきたヒト海馬皮質層構造と血管分布の走行様式を三次元再構築像として提示するという着想に至った。

2. 研究の目的

海馬に関係する疾患の多くはその血液量の変化に強い影響を受けることが知られているが、脳の構造がヒトと異なる実験動物を用いた研究からそれらを理解することは難しい。

本研究ではパラフィン包埋の連続組織切片を用いてヒト海馬の歯状回やアンモン角 (CA)・海馬台 (支脚) における神経細胞層において長軸方向に認められる分節的構造についてより詳細な分析を行なう。これらの画像データをもとに海馬の各神経細胞層とこれに分布する血管分布様式との相互関係を三次元的に解析することにより、認知症やうつ病などの海馬に深く関係する多くの脳神経疾患の解明の基礎となる解剖学的知見を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究に用いたヒト海馬は金沢医科大学に篤志献体されたご遺体から供された。血管鋳型法によりヒト海馬の血管にシリコンラバー樹脂注入を試みたが、脳血管への樹脂注入が難航した為に、ホルマリン固定したヒト脳から海馬 (体部) を切り出し、パラフィン包埋したのち 20 μ m 毎に 5 μ m 厚の矢状断方向の連続切片を作製した (図 1)。その後、HE 染色と血管壁を特異的に検出するために血管中膜・平滑筋のマーカーである SMA 抗体を用いた免疫染色を交互におこなった。これらの画像はバーチャルスライドスキャナーを用いてデジタル化したのち、三次元再構築ソフト amira を用いて三次元再構築した。歯状回の顆粒層と CA・海馬台の錐体細胞層は染色切片の細胞構築をもとに同定し、動脈は SMA 抗体陽性の管腔壁を持つもので前後の走行を確認して連続切片上でマークした。これらのデータをもとに海馬の神経細胞層およびこれに分布する血管の三次元的解析を行なった。

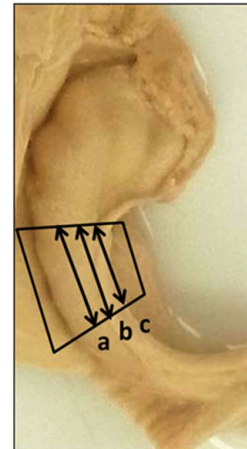


図1. ヒト・左海馬の上面からの像
海馬 (体部) を台形状に切り出し、
パラフィンブロックを作製後、長軸
方向に矢状断 (a b c の順) で 20 μ m
毎に 5 μ m の連続切片を作成

4. 研究成果

(1) 顆粒層の三次元構造 :

歯状回にある顆粒層は全体として上方が開いた樋状で外側にカーブした構造をしていた。歯状回・顆粒層は冠状断では C 字状であるが、立体的には最内側では指状突出を形成し、下方では長軸方向に U 字状の約 0.5mm 幅のヒダ状構造を形成していた (図 2)。

(2) 錐体細胞層の三次元構造 :

CA・海馬台にある錐体細胞層は海馬傍回に向かう内側部では平滑であるが、外側部では上下に凹凸をもつヒダ状構造が発達していた。また、錐体細胞層は下方へ大きく突出した隆起である錐体小丘を形成した。この小丘は幅約 3-4mm にも達していた

(3) 海馬へ進入する動脈の経路

海馬へ進入する動脈はまず最内側部にある歯状回・歯の間あるいは中央を貫通し、歯状回の分子層に入ったのち顆粒層の指状突起の間を抜けて内外側方向におよそ一定の間隔で走行していた。

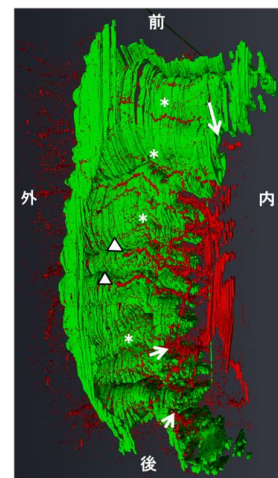


図2. ヒト・左海馬 (体部) における歯状回・顆粒層とその周囲に走行する動脈を上面から見た三次元再構築像
赤: 動脈、緑: 顆粒層
* Type1 → Type2 △ Type3

(4) 海馬内における3種類の動脈の走行様式 (図2)

Type 1 (*): 直径約 60 μm の細動脈で浅層を走行し、顆粒層上面にある多形細胞層を内外側方向に走行しながら歯状回に分布していた。

Type 2 (): 直径約 200 μm の細動脈は深層を走行し、顆粒層の下面に入、錐体細胞層の上面にある分子層内を内外側方向に走行しながら分枝し、顆粒層と錐体細胞層の周囲に分布していた。

Type 3 (): 直径約 150 μm の細動脈は始めは Type1 と同様に顆粒層上方を走行するが、途中から顆粒層を貫通して Type 2 と同様に顆粒層下面へ出て錐体細胞層との間を走行を示した。

< 引用文献 >

Shinohara H.: Fundamentals of White Matter Dissection. Jpn J. Neurosurg., 18(10), 2009, 749-754

Yasutaka S., Shinohara H. and Kominami R.: Gross anatomical tractography (GAT) proposed a change from the 'Two laminae concept' to the 'Neuronal unit concept' on the structure of the human hippocampus. Okajimas Folia Anat., 89(4), 2013, 147-156

Kominami R., Shinohara H., Yasutaka S. and Kishibe M.: The human hippocampus observed by scanning electron microscopy (SEM) : The dentate gyrus is made of an array of the neuronal lamellae. Okajimas Folia Anat., 89(4), 2013, 157-164

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

Akimichi Takemura, Mamoru Uemura, Wataru Kawashima, Isumi Toda, Kataro Moriue, Takamitsu Arakawa, Rieko Kominami, and Satoru Honma: Microvascular architecture of the filiform papillae of the lingual dorsum in the Lion (Panthera leo). J Osaka Dent Univ., 53(1), 2019, 95-102 査読有

Mamoru Uemura, Takamitsu Arakawa, Rieko Kominami, Satoru Honma, Akimichi Takemura: Identification of the optimal method for removing the capsule from the acinus of the rat's mandibular glands when preparing specimens for superficial morphology examination. Okajima Folia Anat. Jpn., 94(3), 2018, 109-113 査読有

[学会発表] (計 2 件)

木南利栄子、岸邊美幸、田中貴士、加賀谷美幸、伊藤哲史、本間智、藺村貴弘、上村守
ヒト海馬における分節的層構造と血管走行の三次元的解析
第 124 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2019

羽藤沙恵、丸山香季、野田博志、藺村貴弘、木南利栄子、安高悟、本間智
ヒト海馬に特異的に見られる分節構造の三次元的解析
第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2017

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 本間 智

ローマ字氏名 : (HONMA, satoru)

所属研究機関名 : 金沢医科大学

部局名 : 医学部

職名 : 教授

研究者番号 (8 桁) : 40285581

研究分担者氏名 : 藺村 貴弘

ローマ字氏名 : (SONOMURA, takahiro)

所属研究機関名 : 朝日大学

部局名 : 歯学部

職名 : 准教授

研究者番号(8桁): 40347092

研究分担者氏名: 安高 悟

ローマ字氏名: (YASUTAKA, satoru)

所属研究機関名: 金沢医科大学

部局名: 医学部

職名: 助教

研究者番号(8桁): 30139787

研究分担者氏名: 上村 守

ローマ字氏名: (UEMURA, mamoru)

所属研究機関名: 大阪歯科大学

部局名: 歯学部

職名: 講師

研究者番号(8桁): 30351472

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。