



Title	Neuronal Network Disturbance after Focal Ischemia in Rats.
Author(s)	片岡, 和夫
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36806">https://hdl.handle.net/11094/36806</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	片岡和夫
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 9013 号
学位授与の日付	平成 2 年 3 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	Neuronal Network Disturbance after Focal Ischemia in Rats. (ラット局所脳虚血後の神経回路網障害)
論文審査委員	(主査) 教授 最上平太郎 (副査) 教授 鎌田 武信 教授 垂井清一郎

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

脳梗塞患者では片麻痺、失語症などの局所神経障害ばかりでなく高度な知的機能の障害さらには痴呆や depression などの非特異的神経症状を生じ、社会復帰が困難な例がある。このような神経機能障害のメカニズムの解明はより積極的治療方法を考える上で重要である。中枢神経では神経細胞と神経線維が回路網を形成しており、局所の損傷であってもその影響は回路網全体におよぶ。前述の非特異的神経機能の障害・改善はその神経回路網の傷害・修復と関係すると考えられる。そこで局所脳虚血後の神経機能と神経回路網の病態について実験的に検討した。

#### 〔方法〕

実験はラット中大脳動脈(MCA)閉塞モデルを用いた。MCA閉塞1日後、覚醒下に  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose(DG) autoradiography を作成し、局所脳虚血後の神経機能の変化を Sokoloff の方法により glucose の利用率として定量的に評価した。また MCA閉塞4日後に 10% formalin にて灌流固定し、Fink-Heimer 法による変性神経線維、神経終末の鍍銀染色を行った。さらに MCA閉塞1日後に脊髄(T10)あるいは閉塞側と反対側の大脳皮質に 5% wheat germ agglutinin-conjugated-horseradish peroxidase(WGA-HRP)をそれぞれ  $1\mu\text{l}$  および  $0.1\mu\text{l}$  注入し、48時間後に 3% paraformaldehyde にて灌流固定し、Mesulam 法により HRP 染色を行った。また MCA閉塞1日後および5日後に TCA 回路内の酵素である succinate dehydrogenase(SDH) 組織化学染色を行った。これらの実験結果の観察より局

所脳虚血による神経回路網の病態を検討した。

#### 〔結 果〕

ラットMCA閉塞にて頭頂葉、線条体を中心に梗塞巣の発生を認めた。 $^{14}\text{C}$ -DG autoradiography では梗塞巣周辺の大脳皮質、同側視床において有意な glucose 利用率の低下を認めた。Fink-Heimer法では梗塞巣近傍の大脳皮質、同側視床、同側内包、同側黒質等に鍍銀された変性線維、神経終末を認めた。脊髄内WGA-HRP注入実験では虚血側 corticospinal tract は皮質下虚血により遮断され、虚血巣周囲の corticospinal neuron の retrograde labeling は認められなかった。一方、梗塞巣と反対側の大脳皮質より脳梁を経由し梗塞近傍の neuron にまで WGA-HRP の能動輸送が認められ、虚血巣近傍であっても神経回路網が生存するのが明らかになった。また一方、脳梁を経由して梗塞巣と神経結合を持つ反対側大脳皮質でも変性線維、神経終末が認められた。SDH組織化学染色では、MCA閉塞5日後、同側視床に染色性の低下を認めた。

#### 〔総 括〕

これまで神経結合を介して病変部から離れた部位に生じる機能障害は diaschisis と呼ばれてきた。この度の研究により、局所脳虚血であっても神経回路網を通して diaschisis ともいえる病態が脳の広範囲に影響を与えていたことが形態学的に示された。このような病態は、脳梗塞後に惹起される非特異的な神経症状を含む複雑な神経機能障害の発生機序と関連するものと推定される。また、逆に虚血巣近傍であっても一部の神経回路網は生存しており、これが破壊された回路網の修復にも何らかの役割をはたしている可能性が考えられる。

### 論文の審査結果の要旨

これまでの実験的脳虚血研究では主として局所の虚血病態と関連して神経機能の検討が行われてきた。また、虚血巣とは離れた部位に生じる神経機能障害はこれまで、diaschisis という比較的曖昧な概念で示してきた。

上記論文はこれまで病態の重要性に比して研究の進んでいなかった虚血巣以外の病態に注目し、その機序を明らかにすることを実験的に試みた。ラット局所脳虚血を用いて、神経機能障害を [ $^{14}\text{C}$ ] 2-deoxyglucose autoradiography にて評価しそのメカニズムを変性神経終末、変性神経線維の鍍銀染色法である Fink-Heimer 法、WGA-HRP による axonal transport 法、ミトコンドリア内の TCA 回路に存在する succinate dehydrogenase 組織化学染色法により解明を試みた。その結果、脳梗塞巣以外にも神経細胞、神経線維、神経終末に傷害が広範囲に存在し、それに基づく神経機能障害が惹起される可能性が示唆された。

このような結果、臨床における脳卒中患者のうつ状態、意欲の低下、痴呆などの非特異的神経機能障害のメカニズムを解明する上で重要な示唆を与えるものであり、医学博士に値するものと考えられる。