Osaka University Knowledge Archive

Title	Behavioral changes after chronic focal cerebral ischemia in rats
Author(s)	米森, 文彦
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41280
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 25 】

氏　　名	米森文彦（よねもり ふみひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学位記番号	第　14198　号
学位授与年月日	平成10年11月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Behavioral changes after chronic focal cerebral ischemia in rats. (局所脳虚血ラットの行動学的研究)
論文審査委員	(主査) 教授　村上富士夫 (副査) 教授　葛西　道生　　教授　藤田　一郎　　助教授　小田　洋一

論文内容の要旨

研究目的　脳血管障害患者の呈する運動障害と学習記憶障害は，臨床治療の主要目標であるが，治療薬は無く，また治療薬の開発のための良い病態モデルもなかった。ラット中大脳動脈（middle cerebral artery；MCA）閉塞モデルは，支配領域がヒトと近似していること，梗塞領域が均一であること，ヒトでの障害発生部位の多くがMCAであることから，脳血管障害の良い動物モデルと考えれれた。本研究では，MCA閉塞ラットを用いて，ヒト脳血管障害後遺症の治療薬開発のための病態モデルを開発し，さらに有用性を検証した。

主な結果　第一に，MCA閉塞ラットの学習記憶障害モデルの構築と解析を行った。MCA閉塞ラットが慢性期に，海馬の組織障害なしにモリス迷路獲得障害を呈することを示した。また，モリス迷路探索パターンの変化の有無によらずモリス迷路獲得障害が発症すること，障害発症に関連する脳梗塞部位を検証した。さらに，MCA閉塞ラットが，慢性期にモリス迷路保持障害を呈することを示した。

第二に，MCA閉塞ラットの運動障害の評価方法の開発を行った。従来良く用いられている神経症状評点法は，ランク評価であるため簡便である一方，訓練が必要で，誰でもいつでも実施できる方法ではなかった。そこで，傾斜板を用い運動障害の定量的かつ高感度の測定方法を開発した。NCA閉塞ラットは，長期間筋緊張度の低下を示した。傾斜板法は，定量的で測定者や時期に因らないこと，臨床症状最大の問題である筋緊張度の低下を測定することにより，MCA閉塞ラットの運動障害評価法として有用と考えられた。

考察　本研究で得られた知見および方法が治療薬の開発に有用かどうか，新規thyrotropin-releasing hormone (TRH)アナログJTP-2942を用いて検証した。JTP-2942は，MCA閉塞ラットのモリス水迷路獲得障害および再獲得障害を改善した。またMCA閉塞ラットの運動障害を改善した。JTP-2942は，これらの前臨床試験結果に基づいて，脳血管障害後の意識障害治療薬，および脳血管障害後の運動障害治療を適応症として臨床治験を開始した。本研究で得られた知見および方法は，脳血管障害後遺症の治療薬の開発に有用であると思われる。

論文審査の結果の要旨

脳血管障害患者は多種多様な後遺症を呈するが，片麻痺に代表される運動障害と，学習記憶障害は，介護を必要とする場合が多く，臨床治療の主要目標である。しかしながら，これらの臨床症状の治療薬はほとんど無く，また治療薬の開発のためのヒトの脳血管障害に良く相関する病態モデルも，ほとんどなかった。本研究では，中大脳動脈(middle cerebral artery；MCA）閉塞モデルを用いて，ヒト脳血管障害後遺症の治療薬開発のための病態モデルを開発し，さらに新規 thyrotropine-releasing hormone (TRH) アナログ JTP-2942を用いて，病態モデルの有用性を検証した。

第1章では，MCA 閉塞ラットが慢性期に，海馬の組織障害なしにモリス迷路獲得障害を呈することを示した。MCA 閉塞ラットのモリス迷路保持障害は報告されていない。そこで第2章では，慢性期の観察をおこない，MCA 閉塞ラットがモリス迷路保持障害を呈することを示した。

第3章では，ヒト脳血管障害後遺症のもうひとつの治療目標である運動障害の治療薬開発に応用できる，病態モデルの開発を行った。

以上のように，本研究では，MCA 閉塞ラットが慢性期にモリス迷路獲得障害および保持障害を呈することを示し，さらに運動障害の定量的測定法の開発を行った。さらにこれらの知見および方法が治療薬の開発に有用かどうかを，新規 TRH アナログ JTP-2942を用いて検討した。JTP-2942は，脳波賦活作用，脳虚血モデルにおける脳血流および脳グルコース利用率改善作用，老齢ラットの空間認知改善作用などの作用を有することが知られていたが，本論文で，MCA 閉塞ラットのモリス水迷路獲得障害および再獲得障害を改善する事を明らかにした。また MCA 閉塞ラットの運動障害（傾斜板法）を改善する事も示した。

以上のことから，本研究は脳血管障害後遺症の治療薬の開発に極めて有用な知見をもたらしたものであり，博士(理学）の学位論文として価値のあるものと認める。