



Title	Quantitative measurement of neurological deficit after mild (30 min) transient middle cerebral artery occlusion in rats
Author(s)	若山, 幸示
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49979
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【8】

氏 名	わかやま こう じ
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 3 6 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 4 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Quantitative measurement of neurological deficit after mild (30 min) transient middle cerebral artery occlusion in rats (ラットを用いた 30 分一過性中大脳動脈閉塞モデルにおける定量的神経症候測定方法についての検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 下 竜 一 (副査) 教 授 金 田 安 史 教 授 中 村 敏 一

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

ラットにおける30分中大脳動脈閉塞は大腦皮質下梗塞の作成法として再現性が高い手法である。臨床的側面において大腦皮質下梗塞はパーキンソニズムや痴呆症をはじめとした様々な神経脱落症候をひきおこすが、齧歯類の大腦皮質下梗塞モデルにおける Rota rod testやAdhesive removal testあるいは Narrow beam testなどの一般的な行動試験による神経症候評価は困難であり、神経症候の定量的評価法は未だにない。大腦皮質下梗塞の新規治療方法の開発のために、小動物モデルを用いた定量的神経症候測定法の確立が必要である。

そこで、神経毒6-OHDA線条体注入パーキンソン病モデルの神経症候評価法として広く用いられているStaircase testとメタンフェタミン負荷回転運動試験に着目し、30分中大脳動脈閉塞皮質下梗塞モデルにおける神経症候測定法としての有用性を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

本検討ではラット（Wistar rat、雄、7週齢）の中大脳動脈を30分間閉塞することで大腦皮質下梗塞を作成し神経症候の定量的評価法の確立を試みた。評価にはラット脳梗塞における神経機能評価法として通常用いられるNeurological Severity Score（NSS）、齧歯類のパーキンソン病モデルの神経症候測定に用いられるStaircase test（一定時間内の左右それぞれの餌獲得数から前肢の到達、把握運動を評価）、メタンフェタミン負荷回転運動試験（健常側におけるドパミン放出を刺激することにより生ずる姿勢障害を評価）を用いた。梗塞前のStaircase test 訓練期間、ラットは順当に餌獲得行動を習得した。30

分中大脳動脈閉塞術による皮質下梗塞の形成がGFAP免疫染色にて確認された7匹、シャム手術4匹に関して行動試験による検討を行った。梗塞後14日の時点ではNSSによる神経脱落徴候は検出できなかった。梗塞後10日目から14日目にかけての Staircase test 試験期間の結果は、シャム手術群では上肢運動に明らかな左右差はみられず餌の獲得個数も順次増加したが、皮質下梗塞群においては、10日、12-14日の時点で病巣と反対側の上肢の運動が有意に障害されており（10日 右 106.7 %, 左 54.5 %, $p<0.01$: 12日 右 115.3 %, 左 82.7 %, $p<0.05$: 13日 右 129.5 %, 左 91.0 %, $p<0.05$: 14日 右 115.7 %, 左 92.2 %, $p<0.05$ ）餌の獲得数の増加もシャム手術群に比較し、より緩やかな傾向にあった。体重増加率の変化から皮質下梗塞の食欲への影響は認められなかった。梗塞後21日目には皮質下梗塞群においてメタンフェタミン負荷による病巣側への回転運動が有意に増加した（梗塞群 59.4 ± 26.7 / 20分, シャム手術群 4.5 ± 0.9 / 20分, $p<0.01$ ）。次に脳梗塞の体積を算出し、両行動試験との相関につき検討を行った。ピアソン検定ではStaircase testの結果と全皮質下梗塞体積とは相関がみられなかったが（ $r = -0.66$, $p = 0.11$ ）、線条体に限定した梗塞体積とは有意な相関がみられた（ $r = -0.76$, $p = 0.046$ ）。メタンフェタミン負荷回転運動試験は全皮質下梗塞体積、線条体梗塞体積いずれとも有意な相関がみられた（全皮質下 $r = 0.76$, $p = 0.047$, 線条体 $r = 0.81$, $p = 0.023$ ）。Staircase testとメタンフェタミン負荷回転運動試験の結果に有意な相関はなかった（ $r = -0.68$, $p = 0.096$ ）。

〔 総 括 〕

ラット 30分中大脳動脈閉塞により生じる皮質下梗塞における慢性期神経症候測定法として、Staircase testとメタンフェタミン負荷回転運動試験が有用である可能性が示唆された。また両試験により検出される神経症候は、梗塞の重症度を反映することが示唆されたが、それぞれの試験の結果は神経脱落症候の異なる側面を評価していると考えられた。以上よりラット皮質下梗塞慢性期における薬物治療効果の評価には、両試験を組み合わせることが有用であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は、ラット中大脳動脈30分間閉塞により作成した皮質下梗塞モデルを用い、神経症候の定量的評価法の確立を試みた。本研究は梗塞作成後14日目の時点で、脳梗塞ラットの神経機能評価法として広く用いられるNeurological Severity Score (NSS) では検出不可能であった神経脱落徴候をStaircase test、メタンフェタミン負荷試験を用いて検出可能であった事を証明した。またピアソン検定で両試験ともに梗塞体積との相関がみられる一方で、両行動試験試験の結果は相関しないことも確認し、両試験は異なる神経機能の側面を評価している事が示唆された。以上の結果からstaircase testとメタンフェタミン回転運動試験の組み合わせは、NSSでは検出不能な皮質下梗塞ラットにおける神経症候を検出し、定量的神経測定法として有用であることが示され、ラット皮質下梗塞モデルにおける有効な行動評価系が確立されたという点で本研究は学位に値すると考える。