

氏 名	は せ たか お 長 谷 隆 生
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2480 号
学位授与の日付	平 成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Locomotor performance of the rat after neonatal repairing of spinal cord injuries: Quantitative assessment and electromyographic study. (新生ラット脊髄損傷修復後に見られる歩行機能の定量評価および歩行時筋 電図の検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 井 出 千 東 教 授 西 村 善 彦 教 授 中 村 孝 志

論 文 内 容 の 要 旨

19世紀末以来、哺乳動物の中樞神経軸索は再生しないと広く信じられてきたが、近年の研究はその通説を覆して、機能的意義を有する軸索再生が可能であることを明らかにし、脊髄損傷の神経修復に向けての展望を開きつつある。現在では実験動物の脊髄損傷に対して様々な神経修復法が試みられているが、将来的な臨床応用を視野に入れると、各方法によってもたらされる機能回復の程度を共通の方法で定量的に評価し、比較検討の材料とする必要がある。本研究は、新生ラットの脊髄修復モデルである脊髄髄節置換ラットにおいて、獲得される歩行機能を詳細に検討することを目的とした。生後2日齢のWistar系ラットの下位胸髄を約2mm切除し、同部を同系胎仔ラット(胎生14日齢)の相同部位を含む脊髄髄節で置換した(ESC群, n=6)。対照として、胸髄髄節を切除した後、同部に移植を行わず空隙のままとした群(Null群, n=5)、髄節切除後に同系ラットの坐骨神経切片を移植した群(PN群, n=5)、ならびに椎弓切除のみで脊髄に損傷を与えなかった群(sham群, n=5)を作成した。Basso, Beattie, and Bresnahan (BBB) scaleを用いて各ラットの歩行機能を0点(両後肢完全麻痺)から21点(正常歩行)まで点数化し、その変化を手術後6週にわたって追跡した。さらに前肢と後肢の協調運動を詳細に評価すべく、四肢の伸筋に双極性電極を刺入して歩行時の四肢筋電図を記録した。歩行機能解析終了後はラットを灌流固定し、脊髄手術部分を取り出して切片とし、Neutral Red染色を行って観察した。sham群のラットは生後3週までに成熟ラットと同じ歩行パターンを獲得し、全例でBBB scaleは21点となった。Null群ではある程度の後肢の運動が見られたが、後肢への体重負荷、前肢後肢の協調は全く認められず、観察終了時点のBBB scaleは平均で3.3点にとどまった。ESC群ならびにPN群ではsham群に比べて約5日遅れて歩行機能の獲得が見られ、手術後約4週でプラトーに達した。ESC群のうち3例ではBBB scaleは18点以上で正常に近い歩行機能が観察された。残り3例では前肢後肢の協調運動が不完全で、ESC群全体のBBB scaleは平均15.3点となった。PN群では後肢による体重支持は可能であったが、前肢後肢の協調運動は全く見られず、BBB scale平均は9.8点であった。筋電図を解析するとsham群では前肢と後肢の運動は完全に協調していた。Null群では両後肢の活動は痕跡的波形を呈するにとどまり、歩行への寄与は認められなかった。PN群では後肢の波形は前肢のそれに比べて低電位で持続時間が長く、前肢と後肢の協調は全く見られなかった。ESC群のうちではBBB scaleで高得点の3例はsham群と同じ四肢活動パターンを示し、前肢のみが活動してそれに対応する後肢の活動を欠くサイクルが稀に混入した。BBB scaleが低得点の例では、両後肢の活動毎の各波形は高得点例のそれと同様だったが、前肢の波形との協調は乏しかった。ESC群のBBB scale高得点群では胎仔脊髄は宿主側脊髄とよく癒合し瘢痕性境界の形成を認めなかったのに比べ、BBB scale低得点群では境界部に瘢痕ならびに空洞形成を認めた。PN群では瘢痕性境界が明らかであった。本研究により、脊髄髄節置換ラットの獲得する歩行機能を定量的に評価したデータが得られた。また幼若ラットの損傷脊髄修復にあたっては、修復部で良好な局所条件が満たされれば正常に近い機能回復が得られうる事が行動学的かつ電気生理学的に示された。

論文審査の結果の要旨

実験的脊髄損傷に対して近年様々な神経修復法が試みられているが、それらを臨床応用につなげるには、各方法による機能回復の程度を共通の方法で定量的に評価し、比較検討することが必要である。本研究では我々の開発した新生ラット脊髄修復モデルである脊髄髄節置換ラットにおいて、獲得される歩行機能の程度とその獲得過程につき、BBB open field locomotor scale と筋電図を用いて詳細な評価を試みた。生後2日齢のラットの下位胸髄を約2mm切除し、同部を同系胎仔ラット（胎生14日齢）の相同部位を含む脊髄髄節で置換した。半数のラットではBBB scale が18点以上になり、正常（21点）に近い歩行機能が観察された。残り半数では前肢後肢の協調運動が不完全で、BBB scale は11～13点となった。歩行時の四肢筋電図解析により、BBB scale 高得点のラットは前肢と後肢の波形の間に良好な協調性を認め、正常とほぼ同じ四肢活動パターンを示すこと、BBB scale 低得点のラットでは、前肢と後肢の波形に協調性が乏しいことが判明した。組織学的検索により、BBB scale 高得点群の移植髄節は宿主脊髄とよく癒合し瘢痕性境界の形成を認めなかったのに比べ、BBB scale 低得点群では境界部に瘢痕ならびに空洞形成を認めた。

以上の研究は、脊髄修復後の機能回復過程の究明に貢献し、脊髄損傷治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成14年2月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。