

氏 名	た 田 中 ひさ たか 貴
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2779 号
学位授与の日付	平 成 16 年 7 月 23 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 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	“Conduction properties of identified neural pathways in the central nervous system of mice in vivo” (マウス中枢神経系における、各神経伝導路の伝導特性に関する in vivo における研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 大 森 治 紀 教 授 金 子 武 嗣 教 授 橋 本 信 夫

論 文 内 容 の 要 旨

緒言：遺伝子工学の進歩により、ニューロンやグリア細胞に異常を持つ、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスが作成できるようになった。そしてそれらのマウスに対して分子生物学的な解析、組織化学的な解析は行われてきた。しかしそれらの異常がどのように病態生理と関わっているかを解析するために、in vivo におけるマウスの電気生理学的な解析が必要である。今回全身麻酔下のマウスを用いて、複数の中枢神経伝導路について伝導の特性（伝導速度、不応期）を測定する実験系を開発した。

方法

動物：BDF1 マウス 5 ヶ月齢 (n=7) と同マウス 8 ヶ月 齢 (n=1) を用いた。

麻酔：2%キシラジン：5%ケタミン：生理食塩水=1：4：1 のカクテルでマウスに腹腔内注入して麻酔導入した。その後気管内挿管をし、人工呼吸を行った。記録前には臭化パンクロニウムを投与して非動化を行った。直腸温をモニターして、赤外線ランプで体温を 35°C 以上に維持をした。

手術：その後背部に正中切開を行い、環椎から第一胸椎まで椎弓を露出した。次に第一胸椎椎弓から環椎までの椎弓を切除した。小脳を露出後吸引して第四脳室底を露出した。

刺激及び記録：刺激電極を後索枝、内側縦束、延髄錐体にそれぞれ挿入して、後索路 (DC)、前庭脊髓路／網様体脊髓路 (VRST)、錐体路 (PT) を刺激した。VRST と DC は刺激電極の同側後索表面に、PT は刺激電極の対側後索表面に銀ボール電極を配置して、異なる髄節レベルに移動して記録した。伝導速度が遅すぎて、1 又は 2 髄節でしか明瞭な波形を記録できず、評価困難である場合は伝導速度を 0 とした。

結果：その結果以下の部位と刺激強度で、それぞれの経路を直接刺激できることが明らかとなった。DC：門より外側 1mm、深さ 200 μ m、刺激強度 50-100 μ A。VRST：門より外側 200 μ m、吻側 1.5mm、深さ 1mm、刺激強度 100-150 μ A。PT：門より外側 200 μ m、吻側 1.5mm、深さ 2.5-2.75mm、刺激強度 50-100 μ A。DC、VRST そして PT の伝導速度はそれぞれ 26.25 ± 4.96 m/s (n=7)、 51.55 ± 4.65 m/s (n=7)、 8.89 ± 1.81 m/s (n=7) であった。DC、VRST そして PT の相対不応期はそれぞれ 10ms (n=7)、2ms (n=7) そして 4ms (n=4) で、各伝導路の間に有意差 (p<0.01) を認めた。

考察：本研究はマウスの in vivo の実験系で、複数の中枢神経伝導路について、伝導速度と不応期を測定した、初めての研究である。他の動物種、サル、ネコ、ラットなどと各経路の伝導速度について比較すると、今回のマウスのデータはほぼラットのものに近いと言える。各経路の相対不応期をマウス同一個体で比較すると、経路ごとに異なっている。これは各経路ごとにナトリウムチャンネルやカリウムチャンネルの発現が異なる可能性を示唆する。この実験系は正常および遺伝子操作されたマウスにおける電気生理学的評価を可能とした。神経変性疾患の病態モデルマウスにおいて、この実験系で得られる電気生理学的評価と分子生物学的な病態を対比することは、多発性硬化症や筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患の病態解明に貢献するであろう。

論文審査の結果の要旨

神経疾患モデルマウスの病態生理を解析するために、マウス個体を用いて、複数の中枢神経伝導路について伝導速度と不応期を測定する実験系を開発した。2%キシラジンと5%ケタミンで麻酔導入し、その後臭化パンクロニウムで非動化を行ない、気管内挿管と人工呼吸を行った。赤外線ランプで体温を35°C以上に維持をした。第一胸椎椎弓から環椎までの椎弓を切除し、小脳を露出後吸引して第四脳室底を露出した。刺激電極を延髄レベルで後索核、内側縦束、延髄錐体にそれぞれ挿入して、後索路(DC)、前庭脊髓路／網様体脊髓路(VRST)、錐体路(PT)を刺激した。後索表面に銀ボール電極を配置して、異なる髄節レベルに移動して記録した。DC、VRSTそしてPTの伝導速度はそれぞれ $26.25 \pm 4.96 \text{ m/s}$ ($n=7$)、 $51.55 \pm 4.65 \text{ m/s}$ ($n=7$)、 $8.89 \pm 1.81 \text{ m/s}$ ($n=7$)であった。DC、VRSTそしてPTの相対不応期はそれぞれ10ms ($n=7$)、2ms ($n=7$)そして4ms ($n=4$)で、各伝導路の間に有意差 ($p < 0.01$) を認めた。本研究はマウスのin vivoの実験系で、複数の中枢神経伝導路について、伝導速度と不応期を測定した初めての研究である。この実験系は神経変性疾患の病態モデルマウスにおける電気生理学的解析を可能とした。

以上の研究は多発性硬化症や筋萎縮性側索硬化症など神経変性疾患の病態解明に貢献し、上記疾患の早期診断と治療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16年4月12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。