

|           |                                                                                                                                                                         |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名       | いし さき りゅう じ<br>石 崎 竜 司                                                                                                                                                  |
| 学位(専攻分野)  | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                               |
| 学 位 記 番 号 | 医 博 第 2321 号                                                                                                                                                            |
| 学位授与の日付   | 平 成 13 年 3 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    | Acute and subacute hydrocephalus in a rat neonatal model: correlation with functional injury of neurotransmitter systems<br>(急性と亜急性の新生児ラット水頭症モデル—神経伝達系の機能障害との関連—に関する研究) |
| 論文調査委員    | (主 査)<br>教 授 柴 崎 浩 教 授 金 子 武 嗣 教 授 橋 本 信 夫                                                                                                                              |

### 論 文 内 容 の 要 旨

種々の検査法や動物モデルを用いて水頭症の病態解明が近年進んできている。これに伴い水頭症の発症年齢や発生機序によって脳機能障害に相違があることが示唆されてきた。中でも新生児水頭症は縫合閉鎖以前という構造的な特異性から他の水頭症とは全く異なる病態をたどると考えられている。今回我々は、新生児ラットに初めて明確に識別可能な急性と亜急性の2つのタイプの水頭症モデルを作製し得た。そこで、その両者における臨床症状と高次脳機能を司る2種類の神経系 neuron の機能障害の差異について検討した。

ヒトでは新生児に相当する一生後1週間以内のウィスターラット脳槽内にカオリンを注入して、新生児ラット水頭症モデルを作製した。経時的にその臨床症状と頭囲、体重、脳室拡大率などの定量的変化を観察した。さらに免疫組織化学染色法を用いて線条体のコリン作働性 interneuron と黒質ドーパミン作働性 projection neuron の数の経時的変化を調べた。

カオリンを注入した新生児ラット水頭症モデルは急性タイプと亜急性タイプに分かれた。急性タイプモデルは急激な頭囲と脳室の拡大を認め、活動性の低下、体重減少や振戦などの症状を示しながら注入4週間後に全例死亡した。亜急性タイプモデルは緩やかな脳室の拡大を認めたが、ほぼ症状なく8週間後にも死亡例は全くなかった。臨床経過に相関して急性タイプでは、まずコリン作働性 interneuron が有意に減少し、次いでドーパミン作働性 projection neuron も機能障害を起こした時点で死に至った。これに反して、亜急性タイプでは緩やかな脳室の拡大によりコリン作働性 interneuron のみが8週間後に減少したものの、ドーパミン作働性 projection neuron は変化がなかった。

ヒト新生児の急性、亜急性水頭症の臨床経過と同様に2つの水頭症モデルにおいても臨床症状とその予後には大きな差が認められた。また高次脳機能を担う神経系 neuron の機能障害にも明らかな違いが認められた。

以上の研究は新生児水頭症の病態解明に貢献し、水頭症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。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

水頭症の病態については脳機能障害のメカニズムなど解明されるべき点が多い。本研究は新生児ラットに初めて、明確に識別可能な急性と亜急性の2種類の水頭症モデルを作製し得たので、両者における臨床症状と高次脳機能を司る神経伝達系の機能障害について検討したものである。

脳槽内にカオリンを注入された新生児ラットは、急性タイプと亜急性タイプの水頭症モデル群に分かれた。急性群は急激な頭囲と脳室の拡大を認め、活動性の低下、体重減少や振戦などの症状を示しながら注入約4週間後に全例死亡した。一方、亜急性群は緩やかな脳室の拡大を認めたが、ほぼ症状なく8週間後にも死亡例はなかった。新線条体におけるコリンニューロンの数は急性群では2週間後より有意な減少を認めたが、亜急性群では8週間後にのみ有意な減少を認めた。黒質ドーパミンニューロンの数は急性群で4週間後に有意な減少がみられたが、亜急性群では減少しなかった。

2つの発生機序の異なる水頭症モデルにおいて、その臨床症状と予後には大きな隔たりがあり、脳機能障害のメカニズムにも差異があると考えられた。

以上の研究は新生児水頭症の病態解明に貢献し、水頭症治療に寄与するところが多い。

従って、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13年1月29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。