

|             |                                                                                                              |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | 菊 川 素 規                                                                                                      |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (医 学)                                                                                                    |
| 学 位 記 番 号   | 医 博 第 2084 号                                                                                                 |
| 学位授与の日付     | 平成 11 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 | Regeneration of dorsal column axons after spinal cord injury in young rats<br>(幼若ラットにおける脊髄損傷後の索路の再生)<br>(主査) |
| 論 文 調 査 委 員 | 教 授 金 子 武 嗣 教 授 柴 崎 浩 教 授 川 口 三 郎                                                                            |

### 論 文 内 容 の 要 旨

脊髄損傷を修復して十分な機能回復を期待するならば、運動神経路だけでなく感覚神経路を再生させることが必要である。錐体路は幼弱動物においては自然に再生し、成熟動物においても人為的操作を加えることにより再生を誘導できるが、後索路は再生しないとされており、後索路と錐体路には再生能に本質的な違いがあると主張されている。その真偽を確かめるため、私達は幼若ラット脊髄の後索路を両側性にT12-13レベルで鋭利に切断し、切断線維の再生の有無を小麦胚芽凝集素（あるいはコレラ毒素）結合ホースラディッシュペルオキシダーゼをトレーサーとする神経節越え標識法と蛍光色素結合デキストランアミンをトレーサーとする逆行性標識法により検索した。一部の切片ではGFAP (glial fibrillary acidic protein) の免疫染色を行って切断部のアストロサイトの反応を調べた。鋭利な切断の意図は軸索の周囲環境の破壊を最小限にとどめ、軸索を誘導するような手掛かりができるだけ乱されないようにすることである。その結果、神経節越え標識法で調べた38匹中7匹において著明な再生が起こっており、再生線維は正しい経路を通過して正しい終止部位に終止していた。逆行性標識法で調べた6匹中2匹において再生が起こったことを示す腰髄後根神経節細胞の標識が確認された。切断部には、瘢痕や空洞形成は認められなかったが、1) 白質との境界部のニューロンが切断部の近傍で部分的に消失しているため、細胞構築に不連続性が認められ、2) 想定される切断面に沿って所々に斑状に僅かなアストロサイトの増生があり、3) アストロサイトの突起が切断の方向に向いているといった所見によって、切断の部位と切断された範囲を推測することは可能であり、その範囲は両側の後索路を完全に含んでいた。しかし、それらの所見は余りにも痕跡的であるため切断部を同定する根拠として第三者に説得力を持つとは思われないので、本論文では完全切断の議論を避けて以下の3つの所見を再生の根拠とした。すなわち、1) 切断部を越えて伸長する成長円錐が認められること、2) 延髄薄束核における術後9日目の終末が対照動物に見られるような微細な成熟型と異なり粗な未熟型であること、3) 延髄薄束核に蛍光色素を注入すれば逆行性に切断部を越えて腰髄後根神経節で神経細胞が標識されるが、その標識細胞が軸索切断後の反応であるcentral chromatolysisを示すことである。本研究は、後索路が再生することを初めて証明し、後索路と錐体路の再生能に本質的な違いがないことを明らかにしたものである。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

機能的意義の高い脊髄損傷の修復には、運動神経路だけでなく感覚神経路を再生されることが必要である。錐体路は幼弱動物においては自然に再生し、成熟動物においても人為的操作を加えることにより再生を誘導できるが、後索路は再生しないとされており、後索路と錐体路には再生能に本質的な違いがあると主張されている。本研究はその真偽を確かめることを目的として、幼若ラット脊髄の後索路をT12-13レベルで両側性に切断し、切断線維の再生の有無を神経節越え標識法と逆行性標識法により検索した。切断は鋭利に行い、軸索の周囲環境の破壊を最小限にとどめ、軸索を誘導するような手掛かりが

できるだけ失われないことを意図した。これらの動物において、成長円錐を伴った標識線維が切断部を越えて伸長し、正常投射と同様に正常な経路を辿り同側の薄束核に密な終末を形成しているのが認められ、また、腰髄後根神経節では多数の神経細胞が逆行性に標識された。本研究結果は、後索路が再生することを初めて証明し、再生能に関して、後索路と錐体路に本質的な違いがないことを明らかにしたものである。

以上の研究は、脊髄損傷の神経修復に展望を開くものであり、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11年1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。