

厚生科学研究費補助金分担研究報告書

名古屋市立大学医学部第二生理学

西野 仁雄

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

慢性期中枢神経系外傷に関する研究

分担研究者 西野仁雄 名古屋市立大学医学部教授

研究要旨

頭部の急激な打撲(Traumatic Brain Injury, TBI)により発生するび慢性脳損傷(Diffuse Axonal Injury, DAI)は、一般に患者の強い愁訴に比べ客観的・理学的所見が乏しいことが多いので、その機能障害の程度を判定することは仲々困難である。本研究では DAI ラットモデルを作製し、脳機能障害の程度を、認知・記憶機能を反映する受動回避学習(passive avoidance test, PAT)と、平衡・運動能力を反映する回転ドラム乗り学習(Rotarod test, RRT)を用いて判定した。一方 DAI の程度は、ニューロン傷害の最初期過程を非常に鋭敏に検出することができる argyrophil III法を用いて検索し、これら両者の相互関係について調べた。その結果、TBI 1ヶ月後では、argyrophil 陽性の軸索が脳脚を中心として、正常ラットの3倍以上に出現すること、これらのラットでは PAT は障害されないが、RRT は著明に障害されていることが明らかになった。これらの結果より、TBI 後の慢性期(1ヶ月後)には、高次の認知・記憶機能は障害されていないが平衡・運動機能は有意に障害されていること、またその障害の基礎には脳脚を中心とした DAI が存在することを明らかにした。

A. 研究目的

ラットに TBI を加えると DAI が引き起こされる。DAI の強弱の程度と機能(記憶機能、運動機能)障害の相互関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ラットの頭部に急激な打撲(TBI)を加え DAI ラットモデルを作製した(主任研究者山田ら)。TBI 1ヶ月後に受動回避学習及び rotarod test を行わせ、機能障害を判定した。DAI の程度は、ニューロンの最初期傷害を反映する argyrophil III法で解析した。受動回避学習では、グリッド(30 cm × 30 cm)の一角に小さな(3cm × 7 cm)プラットホームを置き、ラットをこのプラットホーム上にのせた。プラットホームからグリッド上に降りた5秒後にグリッドに通電して電気ショックを与えた。ラットがプラットホーム上に戻り、そこにとどまれば電気ショックを回避できる。5分間の試行期間中に受けた電気ショックの時間(秒)を測定した。rotarod test は直径 10 cm の回転ドラム上にラットをのせ、低速(3回転/分)及び中速(8回転/分)で回転させた時、20秒間の試

行期間中にドラム上にとどまって居られる時間(秒数)を測定した。Argyrophil III法は Gallyas らの方法に従った。

C. 研究結果

TBI の1ヶ月後において、argyrophil III 陽性の軸索は脳脚を中心に対照ラット3倍以上に出現していた。CA1 及び CA3 には極く少数の argyrophil 陽性の細胞体が認められたが、脳皮質や線条体には陽性細胞体は認められなかった。これらの動物では受動回避学習は障害されなかったが、rotarod test (平衡運動能力)は有意に低下していた。

D. 考察

TBI の1ヶ月後(いわゆる慢性期)において、脳脚に argyrophil III 陽性の軸索が多数認められたということは、慢性期に至っても DAI が持続していること、すなわち遷延性の障害が持続していることを示す。しかし脳皮質、線条体、海馬には大きな変化が認められなかった。この組織学的所見は、TBI によって認知・記憶機能を反映する受動回避学習は障害されないが、平衡運動能力を反映する

rotarod test が有意に低下することの要因となっていると考えられる。

E. 結論

TBI の1ヶ月後において、大脳脚に多数の障害軸索(arginophil III陽性軸索)が存在することを明らかにした。これはこの時期においても DAI が持続していることを示す。またこの障害と対応し、平衡運動能力が有意に低下していることを明らかにした。TBI の後に種々の脳保護処置を加えた場合、これらの障害が予防・軽減できるかを調べるのが今後の治療指針の決定に繋がる。

E. 研究発表

1. 論文発表

Aihara, N., Yamada, K., Komatsu, H., Iwata, A., Mase, M. and Nishino, H. Temporal pattern of argyrophilic neurons after diffuse axonal injury in rats. ICRAN, 1999, 99, 147-150.

Ishida, K., Ungusparkorn, C., Hida, H., Aihara, N., Ida, K. and Nishino, H. Argyrophilic dark neurons distribute with a different pattern in the brain after over hours treadmill running and swimming in the rat. Neurosci Lett 1999, 277, 149-152.

Ishida, K., Hida, H., Oiwa, T., Aihara, N., Baba, H. and Nishino, H. Appearance of argyrophilic dark neurons in the hippocampus after microinjection of ibotenic acid. Adv Neurotrauma Res 2000 in press.

2. 学会発表

石田和人、飛田秀樹、猪田邦雄、西野仁雄、運動ストレス負荷により脳内出現する Argyrophil III 陽性ニューロン、第 46 回中部日本生理学会大会 (平成 11 年 10 月)

石田和人、飛田秀樹、西野仁雄、運動ストレス負荷およびイボテン酸投与により出現する Argyrophil III 陽性ニューロンの解析、第 11 回神経損傷の基礎シンポジウム (平成 11 年 12 月)

石田和人、飛田秀樹、西野仁雄：海馬へのイボテン酸投与により出現する Argyrophil 陽性ニューロンとその経過 第 77 回日本生理学会大会 (平成 12 年 3 月)

