

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(氏名 角田 陽平) 印

(学位論文のタイトル)

Spontaneous functional full recovery from motor and sensory deficits in adult mice after mild spinal cord injury

(軽症脊髄損傷マウスの運動障害・感覚障害からの自然経過による回復)

序章

脊髄損傷 (SCI; spinal cord injury) は、交通事故などの外傷により損傷部以下の運動障害、感覚障害、膀胱直腸障害などを来す。げっ歯類では、SCI後に運動機能が部分的に自然回復するが、脊髄の自然再生と脊髄損傷後の機能回復との時間的相関関係は十分に研究されていない。本研究では、軽症SCIマウスに対しBMS (Basso Mouse Scale)、RotaRod、Beam walking test、dynamic touch testの運動および感覚機能評価を用いてSCI後の自然経過での回復と組織学的検討を行った。

材料と方法

C57BL/6マウスを用いて脊髄損傷モデルマウスを作成した。行動評価にはBMS、Rota-Rod、Beam walking test、感覚評価には dynamic touch testを用いた。軽症SCIマウスを受傷前、受傷後3時間と3日後、受傷後1週間から10週間まで週1回評価した。マウス脊髄切片はKlüver-Barrera染色とHE染色を施し、免疫蛍光染色では、ミエリン塩基性タンパク質 (MBP) 抗体を用いた。統計学的検討は、Kruskal-Wallis検定、Mann-Whitney U検定、Friedman検定を用い、 p 値 <0.05 を有意とした。

結果

軽症SCIマウスのBMSスコア(0-9、9点が正常)はSCI受傷後3日目で3.1に低下し、SCI前よりも有意に低いスコアとなり ($p<0.001$)、SCI2週後まで有意差があった。その後、SCI3週後に7.4まで改善した。SCI 3週以降のスコアは、SCI前と有意差はなかった。RotarodはSCI前には125.1秒であったが、SCI後3時間では4.4秒に減少し、SCI3日後まで有意差があった ($p<0.04$)。その後、SCI 1週以降はSCI前との有意差がなかった。Beam walking

testでの歩行距離は、SCI直後には2.4cmまで減少し、SCI 3日後まで有意差があった ($p<0.001$)。SCI 1週以降はSCI前と有意差はなかった。これらの結果を総合すると、BMS、RotaRodおよびBeam walking testでの評価は、軽症SCI後、短期間で受傷前の機能まで回復を示した。

軽症SCIマウスの触覚障害からの回復を評価したdynamic touch testでは、軽症SCI 4時間後および1日後のマウスでは、SCI前のマウスに比べて有意に低い値だったが、SCI 3日以降にはSCI前と有意差はなかった。

機能が完全回復したSCIマウスの組織学的検討では、軽症SCI後1週と4週では、shamと比較し神経細胞数が少なかった。軽症SCIマウスでは、shamに比べて1週後と4週後にミエリンの密度が明らかに低下していた。軽症SCIから4週後にもミエリンの喪失あり、DAPI染色によるSCI後切片では、損傷部位に炎症細胞の集積がみられた。HE染色では軽症SCIから1週後に、病変部に出血を反映す

る赤血球がみられ、cavityがあった。1週後に比べて3週間の方がcavityは小さく、出血の程度も弱い傾向にあった。

考察

今回の研究では、軽症SCIマウスが短期間で運動機能障害と感覚障害を損傷前のレベルまで回復したことを示した。それにもかかわらず、脊髄病理ではミエリンの喪失があった。今回の研究では、3つの行動テストの運動機能が脊髄損傷後短期間で完全に回復したことが明らかになった。さらに、ダイナミックタッチテストを用いた触覚障害評価も回復していた。

ヒトとげっ歯類では運動機能の自然回復の程度は異なるはずであるが、本研究の3つの試験を用いた完全な運動回復は、マウスの脊髄損傷後脊髄適応変化の高さを明らかにした。3つの試験ではSCIマウスの軽微な運動障害を検出できなかった可能性もある。他の試験を用いることで運動機能障害を検出できる可能性もある。

脊髄病理では軽症SCI後、継時的にcavityと出血は減少していた。脊髄の微小循環障害はニューロンとグリア細胞の機能不全につながるため、脊髄損傷マウスのcavityと出血の程度は行動の回復に関係しているかもしれない。これらの結果は、マウスの運動系と感覚系の適応を示唆しており、脊髄損傷患者の予後についての洞察を提供する可能性がある。