

氏名・(本籍) 小野 恭一 (京都府)
学位の種類 医学博士
学位記番号 医博第65号
学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
学位授与年月日 平成2年3月24日
学位論文題目 Reorganization of the corticospinal tract following
neonatal unilateral cortical ablation in rats
(新生仔ラット一側大脳皮質障害後の大脳皮質脊髄路の再構成)

審査委員 主査 教授 越智 淳 三
副査 教授 島田 司 巳
副査 教授 前田 敏 博

論文内容要旨

〔目的〕

最近の急速な新生児神経学の発達にともない、生後極めて早期に中枢神経障害が発見され、かつ障害に対応した機能回復処置が施されるようになり、放置されれば不可逆な神経機能障害を残すと思われる児においても、しばしば著しい機能発達が得られていることは周知の事実となっている。このような事実は、極めて高度に分化する中枢神経系も発達の途上であれば、再生能や可塑性を有していることを示唆している。しかし、その再生能や可塑性に関する研究はいまだ十分解明されているとは言えない。そこで、今回、大脳皮質脊髄路に関して、一側大脳皮質障害後の神経路の再構成について検索を行なった。

〔方法〕

電気ナイフを用い、生後24時間以内の新生仔SD (Sprague-Dawley) 系ラットの右大脳半球をできるだけ広範囲に焼灼した。処置後、母親ラットに生育させ、これらを手術群とした。また、無処置のラットを対照群とし、比較検討した。

生後28日目、56日目、84日目の時点で両群ラットを屠殺し、腰髄膨大部を摘出した。これらをグルタルアルデヒド、オスミウム酸で固定、アルコール系列にて脱水し、エポン812樹脂にて包埋した。1 μ 切片をトルイジンブルーで染色し、顕微鏡下に脊髄後索腹側部を写真撮影した。この引き伸ばし写真をもとに、軸索の直径及び密度を計測し、統計処理を行なった。

次に、生後3～6カ月の両群ラットの左側頸髄膨大部に30%HRP(horseradish peroxidase)

1 μ を注入し、48時間目に灌流固定後、脳を摘出した。この脳の冠状断20 μ 切片を作製し、DAB (diaminobenzidine)をもちいて、頸髄から逆行性に大脳皮質錐体細胞を染色した(逆行性HRP法)。

また、生後3~6カ月の両群ラットの左側大脳皮質運動野の2カ所にそれぞれ30%HRPを0.5 μ ずつ注入し、48時間目に灌流固定後、脳及び頸髄を摘出した。これらのうち錐体交叉部及び頸髄膨大部の冠状断20 μ 切片を作製し、TMB (tetramethylbenzidine)をもちいて、大脳皮質から脊髄への神経線維を順行性に染色した(順行性HRP法)。

〔結果〕

新生仔期に障害を与えた手術群の右大脳皮質は広範囲に欠損していた。体重は手術群が生後14日目までは対照群に比較して有意に軽かったが、その後は有意差を認めなくなった。運動発達及び反射に関しても、手術群と対照群に有意差はなかった。

組織学的検索では、脊髄での大脳皮質脊髄路である脊髄後索腹側部に、手術群において明らかな左右差がみられた。健側では、この部の軸索は密度が高く、かつ肥大していた。障害側の神経路は低密度で、太い軸索と細い軸索とが混在していた。太い軸索は生後24日目の時点で既に存在していた。

逆行性HRP法では、対照群の右側大脳皮質第5層にのみHRP陽性細胞が観察された。一方、手術群では右側の残存大脳皮質にHRP陽性細胞は存在せず、左側大脳皮質第5層に少数のHRP陽性細胞が認められた。赤核においては手術群、対照群ともに右側赤核内側部にHRP陽性細胞が存在したが、その分布に差異はみられなかった。

順行性HRP法では、対照群の大脳皮質脊髄線維は錐体交叉部で完全に交差し、HRP注入側と反対側の後索腹側部に到った。一方、手術群でも錐体交叉部でほとんどが交差したが、一部の線維は交差することなく下行していた。また、頸髄膨大部では、HRP注入と同側の後索腹側部に陽性線維がわずかながら認められた。

〔考察〕

新生仔期に一側大脳皮質に障害が与えられると、障害を受けなかった大脳皮質脊髄路は代償的に肥大し、障害を受けた大脳皮質脊髄路には太い軸索と細い軸索とが混在してくることが判明した。特に細い軸索は遅れて増加し、これが軸索の再生あるいは側枝の増加に起因することが示唆された。さらに、逆行性HRP法により、障害側に対応する大脳皮質脊髄路の軸索の中に、健側の大脳皮質錐体細胞由来のものが含まれていることが明らかにされた。この所見は、新生仔期にまだ錐体交叉部に達していない大脳皮質脊髄路が存在し、これらの一部が反対側大脳皮質の知覚運動野の広範な障害後錐体交叉部で交叉することなく、同側性に脊髄に下行してきたものであることを示すものである。

このような正常では認めない同側性の脳皮質脊髄路の形成は、乳児期までの中枢神経障害後

にみられる著しい機能回復能を形態学的に裏づける重要な所見の一つである。

〔まとめ〕

新生仔ラットに一側大脳障害を与えると、健側の大脳皮質脊髄線維の一部が錐体交叉部で交差することなく下行することが明らかにされた。このようなニューロン連絡の再構成が新生児期の中枢神経障害後の著しい機能回復に関与しているものと考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

周産期脳障害の多くは早期にこれを発見し療育する場合、著しく良好な機能的予後が得られることは臨床的な事実となっている。本研究はこのような機能回復の機序を実験的に証明するため、新生仔ラットの一側大脳皮質に障害を与え、大脳皮質脊髄路の可塑性を組織学的に追究したものである。

著者は新生仔ラットの一側大脳皮質に障害を与え成育した群（処置群）と、無処置の対照群とを比較検索した。

処置群では、処置後しばらく体重増加は対照群に比較して劣っていたが、やがて対照群との差は消失した。反射行動については原始反射の消失、獲得反射の出現につき検索したが、有意な差は認められなかった。

組織学的検索では、障害された大脳皮質に対応する皮質脊髄路において処置後細い軸索が出現し、週を追って増加してきた。

また、頸髄にHRPを注入し、逆行性に神経細胞を染め出したところ、対照群では注入と反対側の大脳皮質第5層の錐体細胞が、また処置群では注入と同側の皮質錐体細胞がHRP陽性となった。

一方、大脳皮質にHRPを注入し、順行性に神経細胞を染め出したところ、一側皮質障害群では錐体交叉で一部の神経線維が交叉することなく、注入と同側の脊髄を下行するのが観察された。

以上の事実に基づいて、新生仔期に一側の大脳皮質が障害されても、障害されずに残った錐体細胞から部分的に同側性に軸索の伸び出しが起り、皮質脊髄路が不完全ながら形成されてくる、というのが著者の考えである。

ラットでの実験の結果を直ちにヒト新生児の中枢神経障害後の機能回復の機序の説明に用いるのは問題もあろうが、大いに有意義な研究であることには違いない。よって医学博士の学位を授与するに値するものと認める。