

氏名・(本籍)	鈴木 文 夫 (大阪府)
学位の種類	博士(医学)
学位記種類	博士(論)第90号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成3年9月30日
学位論文題目	Effects of Congenital Hydrocephalus on Serotonergic Input and Barrel Cytoarchitecture in the Developing Somatosensory Cortex of Rats (発達期ラット体性知覚野におけるセロトニン入力とバレル状細胞構築 に対する先天性水頭症の影響)

審 査 委 員	主査 教授	木 村	宏
	副査 教授	半 田	讓 二
	副査 教授	前 田	敏 博

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目 的〕

先天性水頭症では大脳皮質は脳室拡大により未発達な時期より圧迫伸展されるため、皮質発達後に生じる後天性水頭症とは異なり、皮質の分化発達に影響を及ぼす可能性がある。これまでの水頭症研究の多くは後天性水頭症についてのものであり、先天性水頭症の皮質発達を調べたものは少ない。一方、この皮質の発達分化にはアミンニューロンが密接な関係をもつとされ、これを調べることは先天性水頭症の皮質発達に及ぼす影響を知る上で重要と考えられるが、そのような研究はみられない。そこで先天性水頭症ラットを用いてアミンニューロンのうちラット体性知覚野の発達に密接な関係をもつ皮質内セロトニン入力の発達を調べ、加えてひき続き形成されるバレル状細胞構築について調べ、先天性水頭症の皮質発達に対する影響を検討した。

### 〔方 法〕

妊娠10日令の母体腹腔内にエチルニトロソウレアを投与し作成した薬剤誘発性先天性水頭症ラットとHTX先天性水頭症ラットを用いた。生後2週目以後の知覚野バレル構造の観察と電子顕微鏡による観察はHTXラットのみで行った。

生後3日目より5週令までの水頭症ラットと同腹非水頭症ラットを灌流固定し、一側の脳皮質を取り出し脳表に平行な切片を作製、これにセロトニン免疫組織化学とガロチアン染色を行い比

較検討した。対側の脳は冠状断切片とし、水頭症と皮質菲薄化の程度を調べる指標をとした。水頭症ラット体性知覚野のセロトニン免疫陽性終末を電子顕微鏡にて観察し、各種シナプスを皮質板、皮質下板に分け対象と比較検討した。

#### 〔結果〕

セロトニン免疫陽性終末集合はラット体性知覚野の特徴的な細胞構築であるバレル構造と全く一致した分布を示し、それに先駆して一過性に認められた。この陽性終末集合の形成を2群の水頭症とその対照で比較した結果、水頭症群にてその消退に軽度遅れは認められたものの全体としてセロトニン終末集合の一過性の形成には両群間に差は認められなかった。電子顕微鏡による観察でも、個々のセロトニン終末の形態形成はその形成傾向を含め水頭症においても対照と差なく認められた。

バレル状細胞構築は高度に皮質が菲薄化した末期水頭症においても認められその分布域は水頭症による脳表面積の拡大と相関することなく、その広さを保持する傾向が認められた。

#### 〔考察〕

セロトニンニューロンは中脳より発し皮質全域に線維を送っているもので、皮質側からみれば外来性の入力である。その入力が細胞構築の未発達な生後早期に一過性に、しかも将来の知覚野の分布と一致した形で終末集合を形成するという事実はセロトニン入力に皮質発達に対してなんらかの調節的役割をもつものであることを示唆している。このセロトニン入力を指標とし、皮質発達に対する水頭症の影響を調べたが、水頭症により未分化な時期より皮質は圧迫伸展を受けながらもその終末の分化も含めて初期の発達は維持されていた。

生後2週目以後についてはセロトニン終末集合にひき続いて形成されるバレルについて調べたが、末期に到るまでこの細胞構築は維持され、また脳室拡大に伴う皮質伸展に対して抵抗性を有するものと考えられた。すなわち同じ皮質でも一様に伸展されるのではなく皮質構造により障害の受け方には差があるものと考えられた。

#### 〔結論〕

一過性セロトニン終末集合の観察より水頭症の影響下にあっても体性知覚野においては基本的な皮質の初期発達は障害されないことが示唆された。また同じ皮質でも水頭症により受ける影響は様でなく、体性知覚野における基本的な細胞構築であるバレル構造は水頭症末期まで維持され、皮質領域により差があることがわかった。

## 学位論文審査の結果の要旨

本論文は、先天性水頭症における大脳皮質セロトニン (5HT) 入力の状態学的変遷を皮質構造の発達と比較研究したものである。発生機序の異なる2種類の先天性水頭症モデルとして、遺伝性変異ラットおよび妊娠ラットに薬物を投与して作製した動物を用い、幼若期 (生直後) から水頭症 (5週) に至るまでを検索した。大脳皮質の機能柱に焦点をあてて調べる目的で、接線方向にスライスした脳切片を作成し、免疫組織化学とガロチアニン色素で染色し、5HT入力および皮質構造を全体像としてとらえつつ解析したものである。

ラット体性知覚野には生後早期に5HT免疫陽性終末の集団が一過性に形成されることが知られている (本学学位論文、1986)。本研究はまずこの終末集団が、体性知覚野の機能的な基本形態とみなされるバレル状細胞構築 (バレル) の分布とよく一致し、しかもバレル形成に先行し出現することを証明している。

このことから、初期の5HT入力が皮質の形成あるいは分化に関連することが示唆された。そこでこの5HT入力の発達を先天性水頭症ラットについて調べた。いずれのタイプの水頭症ラットでも、5HT免疫陽性線維が皮質へ侵入する以前の胎生後期ですでに水頭症が発症していた。5HT入力の発達を調べたところ、終末集団の一過性形成からみても、個々の終末の分化からみても、対照例と同様であった。

一方、普通染色で細胞構築の面から眺めたところ、バレル形成が水頭症ラットにおいて対照と同様に認められた。しかも、水頭症においては脳室拡大に伴い皮質は伸展非薄化し、その表面積は拡大するにもかかわらず、バレルを有する領域は周囲の皮質と比較して伸展されにくく、比較的コンパクトな領域を保持していた。したがって、水頭症により皮質の受ける影響は部位により一様でないことが推定された。

以上の結果は、水頭症単独ではバレル形成およびバレルへの5HT入力形成にはあまり影響を及ぼさないが、水頭症により受ける皮質障害は一様ではないことを示している。この興味ある結果は、水頭症の治療上の問題点や水頭症により生じる神経症候を考える上で重要な情報を提供したものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認める。