

審査の結果の要旨

氏名 藤岡 裕士

本論文は、「超急性期における大脳皮質梗塞部位周辺の電気生理学的変化について：Adaptive plasticity の観点から」と題し、6章からなる。

脳の神経回路網は固定されたものではなく、学習などによって変化するほか、損傷後の回復に伴っても変化する。このような性質は脳の可塑性 (plasticity) と呼ばれ、この脳の可塑性のうち、損傷後の機能回復につながるものは adaptive plasticity と呼ばれている。一方、脳梗塞部位周辺において、ニューロンの興奮性の増加 (hyperexcitability 現象) が認められ、この現象が虚血による求心性神経線維の切断 (ischemic deafferentation) による事が近年示唆されているが、deafferentation は一般的に可塑性を誘発するので、この hyperexcitability 現象が脳梗塞後に生じる adaptive plasticity に寄与している事が疑われるが、この点に関しては、まだ、明確な結論は出ていない。

本研究はこの問題に関して、1) 抑制性解除に伴う hyperexcitability 現象が梗塞後の超急性期に現れるのかどうか、2) hyperexcitability 現象に伴い受容野の拡大が超急性期に現れるのかどうか、3) 受容野の拡大が急速に生じるとすれば、それが皮質の浅い層で生じているのかどうか、という3点について、ラットを用いて人工的に作成した脳梗塞部位において電気生理学的検討等に加え、hyperexcitability 現象と deafferentation の関連について検討を加え、かつそのモデルを作成したものであり、大脳皮質梗塞部位周辺に生じる hyperexcitability 現象が adaptive plasticity であるという、臨床上、また、学術的にも重要かつ非常に意義深い結論を示したものである。

第1章「緒論」は序言であり、性質は脳の可塑性 (plasticity)、adaptive plasticity、脳梗塞における hyperexcitability 現象、および、deafferentation など、また、実験系として用いたラットの1次体性感覚野における前足を表現している部位 (FBS) について解説を加え、その臨床的・学術的意義と先行研究について述べたものである。

第2章「FBS 領域の受容野とユニット特性」では、カーボンファイバー電極を用いた single unit 計測により、ラット第1次感覚野 (SI) の FBS 領域内におけるユニット (FAI, FAII, proprioception, motor) と受容野の対応とその特性を初めて明らかにし、また、SA ユニットが存在しないことを示した。

第3章「FBS の刺激反応特性—Paired-Pulse 法および電流密度解析」では、尺骨神経を直接電気刺激した際の FBS 領域での反応特性を調べ、この後の第4章でのコントロールとしている。方法としては、最初に尺骨神経において single pulse による電気刺激を行なっ

て、中枢側での誘発電位の波形を電気生理学的に明らかにし、次いで paired-pulse による電気刺激に対する応答を皮質表面および皮質内の各層において調べている。その結果として、皮質表面における記録では、150msec と 200 msec の刺激間隔で統計的に有意に paired-pulse facilitation (後の電気刺激による誘発電位の方が最初のものよりも増強される現象) が生じる事を示した。また、皮質内で記録された誘発電位を元に電流源密度解析を行い、深い層と浅い層とで大きく分かれる sink current を観察し、2発目の刺激に対する反応としては、潜時が短く、顕著な paired-pulse facilitation を示す 1500 mm での深さでの sink current を対応づけている。

第4章「超急性期における皮質梗塞部位周辺の電気生理学的変化」は本論文の中核をなすものであり、hyperexcitability 現象が deafferentation のメカニズムによるか否かの検討を行なっている。方法としては、Rose Bengal 法により、局所的に梗塞部位を作成し、梗塞部周辺の FBS 領域における反応特性の変化を、前章と同じく、paired-pulse 法を用いて尺骨神経刺激による反応を大脳皮質表面および皮質内の各層において計測するという方法で、経時的に1時間後から12時間後まで調べている。その結果として、hyperexcitability 現象は1時間後の超急性期からすでに paired-pulse 法においても顕著に観察されること、脳梗塞の超急性期に生じた hyperexcitability 現象に伴って、受容野の拡大が同じく1時間後においても認められる事、電流源解析で浅い層での活動の増加が認められる事から可塑性が浅い層で短期的に生じている事が示唆され、これらから、hyperexcitability 現象が adaptive plasticity であるという仮説を強く示唆する結果を得ている。

第5章「GABAA antagonist の投与に伴う電気生理学的変化」では、前章で強く示唆された hyperexcitability 現象が deafferentation によって引き起こされる GABAA 受容体の downregulation および、グルタミン酸の放出によって生じている可能性に関して、GABAA 受容体の作用を抑える薬物である bicuculline methiodide (BMI) を投与した際に、実験的に梗塞を作成したラット群と対象群では電気生理学的にどのような変化が生じているか、また、それは前章で構築したモデルから考えて妥当か否かの検討を行なったものである。結果としては、GABAA 受容体の downregulation が全ての層にわたって単純に生じているのではなく、神経回路網レベルにおけるメカニズムの存在が示唆され、また、前章で構築したモデルの妥当性が支持された。

第6章「総括」では、上記の2章から5章までの実験の意義と方法、および、その結果について簡約にまとめている。

以上、要約すると、本論文は、脳梗塞後の回復のメカニズムを明らかにする事を目的とし、脳梗塞において、大脳皮質梗塞部位周辺に生じる hyperexcitability 現象が adaptive plasticity であるか否かという临床上非常に重要な課題に対し、deafferentation の観点からその課題を支持する結果を in vivo 実験とモデル構築によって得たものであり、医学的にも学術的にも貢献するところが大きい。

よって本論文は博士(学術)の学位請求論文として合格と認められる。