

論文内容の要旨

論文題目 脊髄損傷モデル動物における，赤外線センサーを用いた新しい運動機能評価法

氏名 篠崎宗久

論文の概略

当論文は，著者が大学院在籍中に学会誌に発表した論文，投稿中の論文，及び執筆中の論文を元に，大幅に加筆を加えて1つの論文としたものである。

脳や脊髄などの中枢神経は，長年に渡り再生しない臓器として認知されてきた。しかし近年，成人脳の中にも自己複製能，多分化能を持つ神経幹細胞の存在が明らかとなり，その再生可能性が模索されている。脊髄損傷は日本では100万人に20人-30人の割合で発生し，うち2割は損傷部位以下の完全な運動麻痺を呈し重篤な障害を残す。脊髄損傷に対する治療法は既に多くの治験が始まっているものの根治には程遠く，現在も世界中で研究が続いている。

脊髄損傷の治療において，殆どは頸髄損傷や胸髄損傷のモデルマウスやラットを用いたものであり，その後肢機能が重視される。後肢機能の評価として，観察者が目視にて肢の動きを **scoring** する **open field score** が主流であるが，主観性を拭えない為に補助的な客観的評価の併用が必要である。当論文は，**open field score** に併用すべき評価法として，既存の下肢機能評価法の様々な短所を埋めるべく赤外線センサーを用いて開発した新たな評価法に関する論文である。

論文の構成

要旨

序文

1部

目的

方法

BMS

赤外線センサー

組織解析

統計解析

結果 組織学的評価

BMS

赤外線センサー

		BMS と赤外線センサーの相関 速度と加速度の特徴
	考察	
2 部	目的	
	方法	脊髄損傷 BBB score 赤外線センサー 統計解析
	結果	BBB score と最大速度，最大加速度の相関 速度と加速度と運動要素 ブレーキ性能と後肢機能 活動性や不動性と後肢機能の相関 任意の時刻での運動と後肢機能の相関頁
	考察	
3 部	目的	
	方法	脊髄損傷と VEGF-R2 中和抗体の投与 BMS 赤外線センサー 組織解析 染色切片の定量解析 統計解析
	結果	BMS 組織学的評価 赤外線センサー
	考察	
	全体の考察	
	結語	
	謝辞	
	引用文献	

論文の要旨

序文の項目では，当論文の背景，および赤外線センサーの背景について述べている．既存のデバイスである赤外線センサーのデータを独自に解析することで，一定時間内での最大速度と最大加速度を求め，これらについての検証が成されることが述べられている．また当論文が 3 部構成にて新

しい評価法の検証を行うことが述べられている。

第1部では、異なる種類の脊髄損傷モデルマウスによって最大速度と最大加速度が異なるかどうか検証されている。まず方法として、切断モデル、圧挫モデル、コントロール群の脊髄損傷の作成方法が詳しく述べられる。また動物を扱うための倫理規定についても言及される。マウスの **open field score** である **BMS** について説明される。そして赤外線センサーの構造、仕組み、既存のパラメーター、今回新規のパラメーター（速度、加速度）について詳しく述べられる。次に結果の項目では各モデルマウスの代表的組織学切片が提示された後、**BMS**、既存のパラメーター、最大速度、最大加速度の経過について記載される。特に慢性期において最大速度と最大加速度がモデルマウス群間で異なる事が記される。また統計学的評価はなされていないが、**BMS** と最大速度、最大加速度が相関する可能性が示される。また5分という測定時間の妥当性について言及される。さらに最大速度を出す直前の最大速度、最大加速度の様子について記される。考察においては、以前の報告との比較や、メスを用いていることについての理由が述べられている。

第2部では、圧挫損傷モデルラットにおいて、**open field score** と最大速度や最大加速度に統計学的な相関があるかどうか検証されている。まず方法にて、ラットの **open field score** である **BBB score** について説明される。また **BMS** や **BBB score** で共通に使われている段階的な運動要素について述べられている。さらに、ブレーキ性能、活動性、不動性、および平均速度の定義が成される。次に結果にて、**BBB score** と最大速度、最大加速度の経過が示され、各タイムポイントにおいてそれらが有意に相関することが述べられる。また最大速度や加速度がより良い運動要素、特に **plantar stepping** によって増加する傾向のあることが記される。さらにブレーキ性能も **BBB score** と相関のあることが示される。また活動性、不動性、平均速度は **BBB score** と相関の無いことが示される。考察においては、活動性、不動性、平均速度の結果をふまえて、いくつかの既存の評価法では精神的な要素を見てしまっていること、および動物の最大のパフォーマンスを捉えられてない可能性があることを指摘している。

第3部では、治療研究への応用を探るために薬剤投与マウスの検証がなされている。目的において **VEGF-R2** 中和抗体を用いる理由が述べられている。方法では薬剤の投与量と方法、および組織解析方法について詳しく述べられている。結果においては **VEGF-R2** 中和抗体投与群ではコントロール群と比較して **BMS** が有意に低下していること、また組織評価において有意に残存組織および残存髄鞘が低下していることが示される。そして赤外線センサーにおいては、最大加速度にて **VEGF-R2** 中和抗体投与による下肢機能の低下を捉えられたことが示されている。そして考察においては、1部より重い圧挫損傷モデルを用いた理由が示されている。

全体の考察において、赤外線センサーが倫理性および簡便性の点より既存の方法より優れている可能性が述べられる。また **open field score** と異なり完全に客観的であることが述べられている。赤外線センサーの性質上問題となる尻尾の要素について言及され、また今後垂直方向の動きを検証する必要性について述べられている。赤外線センサーの限界、また検証すべき内容について記されている。