

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2204 号

A model of intraventricular/periventricular hemorrhage in preterm rat pups

ラットを用いた脳内/脳室内出血モデルの作成

陣内 理子（じんない まさこ）

博士（医学）

論文内容の要旨

早産児の頭蓋内出血は、新生児死亡と神経学的予後に影響する深刻な合併症である。本研究の目的は、脳室周囲/脳室内出血（PVH / IVH）を伴う早産ラット（生後 5 日目）モデルを開発し、特徴づけることである。生後 5 日目の Wistar ラットを用いて、0.1U、0.2U または 0.3U のコラゲナーゼ VII を線条体へ頭蓋内注入し、片側 PVH/IVH を人為的に引き起こした。全体 3 分の 1 のラットより注入 24 時間後の組織学サンプルを採取し、脳出血の評価を行った。もう 3 分の 1 のラットを用いて PVH/IVH 誘導後の 10 日間、運動機能と体重を評価し、その後 PND16 で脳組織が収集された。残り 3 分の 1 のラットについては、PND40 で脳組織が収集され、各領域の損傷について評価を行った。免疫組織化学的染色等の評価にて、0.3U の collagenase 投与量が、この PND5 ラットモデルで PVH/IVH を誘導することがわかった。故に同投与量を使用し以後の実験を行った。神経病理学的評価により、コラゲナーゼ群の脳損傷は、線条体、海馬、皮質で細胞壊死、萎縮と同側に拡張した非対称側脳室によって特徴付けられることが明らかになった。コラゲナーゼ注入によって引き起こされた脳出血は、PND6（注入後 24 時間）で明確に同定された。PN16 の組織においては顕微鏡切片で出血は同定されなかったものの脳梗塞は持続した。脳損傷を灰白質領域で観察した結果、PND6、PND16、および PND40 で、コントロールおよびナイーブ群と比較し、collagenase 群で重篤な損傷が検出された。また白質の評価では PND16、PND40 で collagenase 群の明らかな脳損傷を確認した。また PVH/IVH 暴露ラットは、一部の行動実験においてコントロール群よりも悪い成績を示した。今回我々は早産児脳損傷の研究に有用な collagenase 誘導 PVH/IVH の PND5 ラットモデルを確立した。本実験にて、PVH/IVH に暴露した PN5 ラットは、運動機能に関連した変化と灰白質と白質に影響を及ぼす広範な脳損傷を発症することを示した。このモデルの確立は、今後の早産児脳損傷の治療開発の一端となると考える。