



Development of a novel gripping test for the evaluation of the finger fine motor ability in MPTP-treated monkeys

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-10-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小林, 奨 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003752

博士 (医学) 小林 奨

論文題目

Development of a novel gripping test for the evaluation of the finger fine motor ability in MPTP-treated monkeys

(MPTP 処置をしたサルにおける指微細運動能力評価を目的としたグリップングテストの新規開発)

論文の内容の要旨

[はじめに]

パーキンソン病(PD)の臨床評価などで重要となる運動機能には粗大運動能力と微細運動能力がある。粗大運動能力は腕や脚などの動作能力であるのに対し、微細運動能力は手、唇、舌及び指の動作能力である。我々はこれまで1-メチル4-フェニル1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)処置してPDモデルサルを作成し、運動機能評価を行ってきたが、これまでに用いてきた運動機能評価法では粗大運動能力と微細運動能力の両者を分離して評価する事は不可能だった。そこで本研究では、客観化、多目的化、単純化を課題として、以前に開発したフードリーチングテスト(FRT)を参考に、微細運動能力のみを評価できる、グリップングテスト(GT)を新たに開発し、PDサルを用いて、GTの実効性と有用性について検討した。

[材料ならびに方法]

7匹の雄カニクイザル(年齢7-8歳、体重5-6 kg) を使用し、3匹には0.3 mg/kg MPTP-塩酸塩をPD症状が生じるまで静脈内に3日毎に30日間投与した。残りの4匹は無処置とした。実験は浜松医科大学動物実験委員会(許可番号: 2011051)の承認を受けた。ケタミン麻酔導入後、プロポフォール静注により麻酔状態を維持し、MPTPサルの片側視床下核(STN)に深部脳刺激療法(DBS)用の刺激電極を移植した。電流強度は周波数145Hz、刺激持続時間60 μ sとした。以下のようにFRTを施行した。穴空きガラス板を設置した木箱の中にサルを座らせ、穴空きガラス板の対側に5つの芋(餌)を5 cm間隔で一列に置いた。サルには前日に1/2量の餌を与え、当日はサルに餌を与えず実験を施行した。サルの手がガラス穴から最初に現れた時点から、5つ目の餌とサルの手が穴から消えるまでの時間を記録し、それをFRT完了に要した時間(FRT time)と定義した。5分ごとに10回計測した。

本研究で開発したGTでも同じ木箱を使用した。FRTと異なり指が出るだけの大きさの穴が開いたガラス板を置き、棒の先端の釘に芋を付け穴の前に置いた。穴からサルの手が現れ餌を取り、指が穴に消えるまでを「グリップング運動」と定義し、サルが正確にグリップングを完了するまでの時間を「グリップング時間」として計測した。

PDサルを用いてL-dopa投与後にFRTとGTを行なった。L-dopaは50 mg/kgで投与し、投与50分後にFRTを施行した。40分間の休憩後、GTを施行した。1日空け、DBS offの状態ではFRTとGTを行った後、DBS onとしてFRT、GT、FRTの順に施行した。

[結果]

MPTPサルのDBS on時、DBS 側($F = 0.217, p = 0.643, df = 359$)と、対側($F = 0.210, p = 0.886, df = 359$)の、いずれにおいても、GTの前後でFRT timeに変化を認めなかった($p < 0.05$)。STN-DBSによりDBS側において、FRT timeが明らかに短縮したが、正常コントロール(無処置健常サル)のFRT time($F = 578.753, p = 0.000, df = 539$)までには達しなかった。また、L-dopa投与では正常コントロールと明らかな差($F = 0.520, p = 0.474, df = 1259$)を認めず、今回用いた個体でもこれまでの結果を再現することができた。グリッピング時間の合計は、DBS off時に2.36秒、DBS on時には1.98秒であり、一方L-dopa投与時には0.24秒だった。また、正常コントロールのグリッピング時間は0.30秒だった。L-dopa投与によりグリッピング時間は正常コントロールの状態まで短縮し($F = 1.446, p = 0.232, df = 1259$)、PDサルにおけるグリッピング運動の緩慢さは、L-dopa投与によって回復する可能性が示された。一方で、DBS onによるグリッピング時間は短縮傾向を示したものの、統計学的に有意とはならなかった($F = 3.041, p = 0.084, df = 359$)。

[考察]

無動、固縮を特徴とするPD症状を評価するために、正確なグリッピング時間を計測する目的でGTを開発した。L-dopaとSTN-DBSの影響によるFRTとGTを併用した実験によって、GTの有用性が示唆された。

GTの前後のFRT timeの間に有意差が見られなかったことから、GTが他の試験の負荷にならないことが示された。

L-dopa投与によりグリッピング時間が正常コントロールと同等なレベルまで回復したものの、STN-DBSでは、FRTで計測された粗大運動能力は改善するがGTで計測した微細運動能力は向上しないことが示された。この結果は、STN-DBSは微細運動能力の改善には十分でないという臨床観察とも一致するものである。

[結論]

PDにおける指微細運動能力の評価を目的としたGTを開発した。本法は、PDモデル動物における微細運動能力障害の評価を粗大運動能力障害と区別して評価可能な方法である可能性が示された。今後本法が臨床評価法に適用されることが期待される。