



長期観察可能なラット前下小脳動脈血栓による内耳虚血モデル –その機能と形態学的研究–

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 姜, 学鈞 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1019

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 166号	学位授与年月日	平成 6年 3月25日
氏名	姜 学 鈞		
論文題目	長期観察可能なラット前下小脳動脈血栓による内耳虚血モデル —その機能と形態学的研究—		

医学博士 姜 学 鈞
論文題目

長期観察可能なラット前下小脳動脈血栓による内耳虚血モデル - その機能と形態学的研究 -

論文の内容の要旨

内耳障害の原因の一つとしては血流障害があげられているが、内耳という特殊な感覚器のため生検は不可能であり、新鮮な側頭骨標本を集めることも困難であることなどが、内耳障害の発病の機序と病態がなおはっきりしない主な原因と思われ、動物実験に頼らざるを得ないことが多いのが現実である。一方、内耳虚血状態をめぐる研究が数多く行われているが、急性の機能変化に関するものが多い。形態学的に虚血が蝸牛前庭機能に及ぼす影響とその経過を検討するためには、より生理状態に近い理想的なモデルが望まれている。本研究はラットの前下小脳動脈（以下 AICA）血栓による長期観察可能な内耳虚血モデルを作成し、その機能と形態に及ぼす影響を検討した。

〔方法と対象〕 1. 内耳虚血モデルの作成：体重200～250 g、10～11週令のプライエル反射正常な雄性 Wistar 系ラット28匹をネブタール麻酔下に腹側から術側の頭蓋底と中耳骨胞を露出した。頭蓋底の骨に直径1～2 mmの穴を開け、硬膜を傷つけないように AICA を明視下に置き、光増感反応により同血管に血栓を誘導した。同時に聴性脳幹反応（auditory brainstem response, ABR）とレーザー流量計によりそれぞれ聴覚機能と蝸牛外側壁血流（cochlear blood flow, CBF）をモニターした。

2. 平衡障害と聴覚障害の観察：平衡障害としては自発眼振と姿勢障害を術後から12時間毎に経時的に観察した。身体のローリング状態、歩行偏位などがある場合を平衡機能異常とした。聴覚障害については実験期間中に1～2回 ABR を測定して判定した。

3. 組織学的検討：術後最長5週間まで観察した後パラフィン包埋を行い脳底に平行に厚さ5 μ mの連続切片を作成し、さらに10枚ごとにヘマトキシリン・エオジン染色して光学顕微鏡下に観察した。

〔結果〕 1. 内耳血流変化：AICAに血栓を形成することによる CBF は $30.8 \pm 3.4\%$ （閉塞前の安定した値を100%とした平均値 \pm SE n=25）であった。AICAに血栓が形成されると同時に蝸牛血流は急速に低下し、その後は血流が再開しない限り、変化はなかった。

2. 聴覚障害：AICA 閉塞後、96%に ABR の変化がみられた。急性期の ABR の変化は、AICA 閉塞後30秒～15分を経て出現し、60秒以内に変化が出現したのは70%であった。

3. 平衡障害：平衡障害の症状が観察されたのは74%であり、健側向き自発眼振は63%に、患側向き姿勢偏位は52%に認められた。屠殺時に自発眼振が既に消失したのは71%で、姿勢障害が消失したのは29%であった。聴覚障害単独のものは少なく、聴覚障害と平衡障害の症状が共にあったのは77%であった。聴覚障害がなく、平衡障害のみ認められた例はなかった。

4. 組織学的な変化：コルチ器の有毛細胞の脱落率は閉塞群では $70.7 \pm 8.7\%$ （平均値 \pm SE 以下同じ）で、再開群では $14.2 \pm 11.8\%$ であり、閉塞群の変化が有意に高率であった（ $p < 0.01$ ）。閉塞群は再開群より高率に平衡障害がみられたが、閉塞群では、平衡機能障害の程度とこの様な各段階の形態学的な変化および損傷範囲との間には有意の相関は認められなかった。

〔結論〕

1. ラットの AICA に血栓を形成した後の平均蝸牛外側壁血流は $30.8 \pm 3.4\%$ であった。
2. AICA 閉塞後、ABR の変化は96%にみられた。
3. 平衡障害は74%に観察された。

4. 聴覚障害と平衡障害が共にあったのは77%で、平衡障害のみの例はなかった。
5. AICA 閉塞群では、コルチ器の有毛細胞の脱落率は70.7±8.7%であった。
6. この内耳虚血モデルは、内耳機能と形態学的研究に有用である。

論文審査の結果の要旨

難聴、眩暈の原因の一つに血栓生成があると考えられている。しかし、有用な治療法はまだ見い出されていない。内耳循環障害研究のための適切な動物モデルがなく、研究が困難なためでもある。

申請者は、上記の理由から、長期観察可能な内耳循環障害モデルをラットで作成した。内耳循環障害を起こす方法として、内耳を支配する血管である前下小脳動脈（AICA）に局所的に血栓を作成した。すなわち、静脈内に光増感反応物質であるローズベンガルを投与し、緑色光（540nm）を露出されたAICAに照射することで活性酸素種を発生させ、限局的な血管の内膜障害に起因する血栓形成法を利用したものである。長期実験に堪え得るためには出来る限り手術侵襲を少なくする工夫が求められる。そこで、手術野の障害を少なくし、硬膜を破らないで血栓を作成した。しかもこの方法は操作も簡便で、血栓作成の成功率もほぼ100%というものである。

このモデルを用い、蝸牛外側壁血流、聴性脳幹反応（ABR）、自発眼振、姿勢障害などを最長5週間まで観察測定し、最後に組織学的検討を行った。

結果：

- 1) ラットのAICAを閉塞した後の平均蝸牛外側壁血流（CBF）は30.8±3.4%であった。
- 2) ラットのAICAを閉塞したときには、聴覚障害は96%に認められ、平衡障害を伴う例が多かった。
- 3) 組織学的には、内耳の広範囲障害は53%に、蝸牛障害を主とするものは26%に、前庭半規管障害を主とするものは16%に認められた。
- 4) 閉塞群の前庭の形態変化と平衡障害の間の相関はなかった。平衡機能には代償が認められた。

このような長期観察可能な内耳循環障害の実験動物は、今までに報告がなく、内耳機能と形態学的研究に非常に有用であり、しかも今後血栓などの内耳循環障害による内耳疾患に対する予防法、治療法を見出すための基礎的情報を提供する価値ある論文であると評価した。

審査過程で、以下の如き質問がなされた。

- 1) 血管条を含む組織像の時間的变化
- 2) 局所血栓が末梢に飛んで閉塞を起こす可能性
- 3) 内リンパ液の変化について
- 4) 内耳の血管支配について
- 5) 脳圧変化の有無
- 6) 光を当てた血管周辺の組織障害の有無
- 7) 血栓溶解薬の投与効果
- 8) 直接動脈を結紮する方法と本法の相違点
- 9) AICA 閉塞に伴う食欲不振、嘔吐などの発生の有無
- 10) 平衡障害が自然回復するメカニズム
- 11) 本法による血栓生成メカニズム

12) ABR に対する麻酔の影響

以上の質問に対する回答も概ね適切であり、本論文は博士（医学）を授与するに値するものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	中島光好				
	副査	教授	野末道彦	副査	教授	山下昭	
	副査	助教授	浦野哲盟	副査	講師	下山一郎	