

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	機能再建再生科学領域脊椎脊髄病態修復学教育研究分野 福德 達宏
(論文題目) Sex-Related Differences in Anxiety and Functional Recovery after Spinal Cord Injury in Mice (脊髄損傷モデルマウスにおける損傷後不安障害および機能回復の性差の検討)	
(内容の要旨) 1766 文字 【背景】 脊髄損傷(spinal Cord Injury: SCI)は、外傷により、永続的な重度の麻痺が出現する可能性がある。SCI 後の合併症の一つに、うつ病や不安障害などの情動障害があり、SCI 後に 9.5~37 %の頻度で発症し、発症するとリハビリテーションの進行の妨げになることが報告されている。我々は、情動障害のあるマウス(phospholipase C-Related catalytically Inactive Protein: PRIP1 knock out マウス)に SCI を加えると、対象群と比較し運動機能回復が悪く、情動障害と運動機能が関連することを報告している。一方で、性差が SCI 後の不安行動、機能回復に与える影響は明らかではない。本研究の目的は雌と雄の SCI モデルマウスを作成し、性差が不安行動と運動/感覚機能に与える影響を検討することである。 【方法】 対象は 8 週齢の C57BL/6J マウス(雌 10 匹、雄 11 匹)である。SCI モデルは第 10 胸椎レベルの脊髄に 60kdyn(中等度損傷)の圧挫損傷を加え作成し、損傷前および損傷後 6 週間不安行動と運動/感覚機能を評価した。不安行動は open field test (OFT)における field 内中心 25%領域の移動距離の割合 (in center 25 %: IC25 %)、elevated plus-maze (EPM)における移動距離の割合 (EPM %)、light/dark test (L/D)における light room の滞在時間の割合 (L/D %)で評価した。運動機能は、後肢運動機能を Basso mouse score (BMS) scale、協調運動を rota-rod test (RRT)、OFT における総移動距離で評価した。感覚機能は、mechanical test (MT)、heat test (HT)で評価した。検討項目は、1)SCI 前後における各評価項目の雌雄 2 群間の比較、2)SCI 後の不安行動と運動/感覚機能の評価項目との相関関係である。統計方法は、Mann-Whitney U test を用いて雌・雄の評価項目を比較し、Spearman correlation coefficient を用いて IC25 %と運動あるいは感覚機能の評価項目の相関関係を検討した。 【結果】 1))SCI 前後における雌雄 2 群間の比較 IC25 %、EPM %、L/D %は、雌雄ともに SCI 後有意に不安行動を示した。IC25 %、EPM %は SCI 前後において、雌雄 2 群間で有意差を認めなかった。L/D %は雌が雄と比較して SCI 後 2 週で有意に不安行動を示した ($P<0.01$)。BMS、RRT、OFT 総移動距離は、SCI 前後で雌雄間に有意な差は認めなかった。HT は、雄が雌と比較して SCI 後 2、6 週で有意に感覚過敏を示した ($P=0.04$ 、 $P<0.01$)。 2) SCI 群における不安評価項目と運動あるいは感覚機能の評価項目との相関関係 IC25%と BMS は、雄において SCI 後 2、4、6 週で正の相関 ($R=0.84$ 、 0.82 、 0.67 $P<0.01$ 、 $P<0.01$ 、 $P=0.02$) を認めた。	

【考察】

成熟マウスやラットは、雌と雄のどちらも SCI 後に OFT や EPM において不安行動を示したと報告されている。本研究では、OFT、EPM、L/D の 3 項目の不安評価において、雌と雄のマウスは SCI 後有意に不安が増強し、過去の報告を裏付ける結果となった。

げっ歯類の不安行動は、性別や週齢、ホルモン状態によって影響を受けると報告されている。本研究では、雌は雄と比較し SCI 後に、より不安行動を示した。その理由として、雌の SCI モデルマウスはテスト項目によって不安行動の結果にばらつきがあり、性周期によるホルモン変化が不安評価に影響した可能性がある。一方、雄の SCI モデルは不安評価の結果にばらつきが少なく、性周期の影響を受けにくいと考えられた。

運動機能回復の性差に関しては、雌の運動機能回復が良いとする報告や、機能回復に性差はないという報告があり、一定した見解が得られていない。本研究では、損傷前の評価では性差を認めず、SCI 後も運動機能回復に性差を認めなかった。

感覚機能に関しては、雌ラットのほうが雄ラットよりも SCI 後の感覚過敏の回復効果が高いと報告されている。本研究においても、雄は雌よりも SCI 有意に感覚過敏の状態を示しており、雌マウスのほうが SCI 後の感覚機能回復が高いという過去の報告と同様の結果となった。

SCI 後の運動機能と不安行動には相関があるという報告があり、本研究においても雄マウスは不安と運動機能に正の相関を示し、不安障害が機能回復に影響を与える可能性が示唆された。本研究結果から、SCI 後の不安障害に対する治療介入は運動/感覚機能障害を改善させる可能性がある。

【結語】

雄雌共に SCI 後に不安行動を示したが、雌は雄と比較して、より不安行動を示し、より感覚過敏となった。雄では不安行動と運動機能は関連を認めた。