

若い力で一つの道を切り拓く

北海道大学名誉教授 齋藤 秀哉

1975年、私は偶然 SHR という動物のあることを知った。当時、自治医大の故曾我部博文教授にお願いして、自治医大の SHR コロニーから、SHR を分けていただき実験を開始した。最初はラットの血圧測定装置もなく、苦勞の連続であったが、若い教室員の力で前進していった。

1979年には、故岡本耕造先生にお願いして、岡本先生・家森幸男先生らが心血を注いで誕生させた SHRSP を分与していただいた。岡本先生・家森先生の温かいご指導とご援助に心から感謝をしている。

寒い北海道で SHRSP を継代繁殖することは苦勞の多い仕事であったが、富樫廣子助手（現、北海道医療大教授）が担当した。当時、私共は SHRSP の脳卒中に関連した行動変化に興味をもち、自発行動の測定のためにアンビュロ・ドリンコメータを購入した。この装置は、ラットが移動すると、床が上下し、1時間毎の移動回数を記録する。南 勝助教授（現、北海道医療大学名誉教授）はこの装置を用いて、興味ある SHRSP の脳卒中時の行動変化を発見した。⁽¹⁾

それは、SHRSP の死亡直前（約2週間）において、明期に自発行動量が異常に増加し、明期と暗期の自発行動量が逆転する明暗の周期からの脱同調を観察した（図1）。

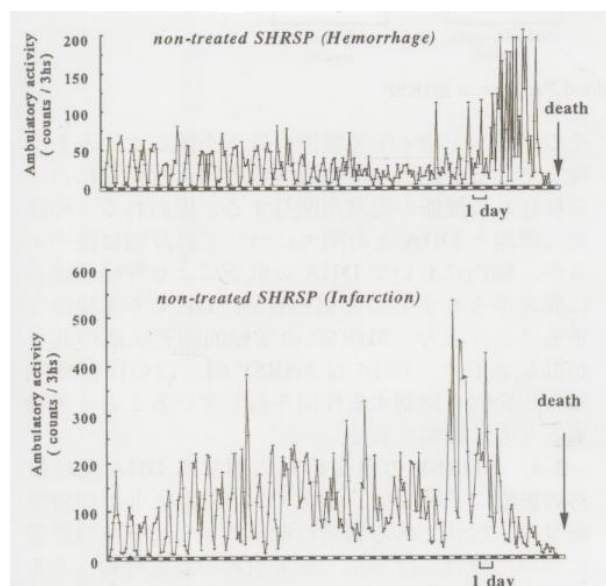


図1 脳卒中に伴った SHRSP の行動変化

上図は脳出血 SHRSP

下図は脳梗塞 SHRSP の死亡直前の自発行動の変化

パワースペクトル解析の結果、SHRSP には 24 時間のサーカディアンリズムの他に 14 日間の周期のあることを発見した。南 助教授は、これら脳卒中発症後に観察される行動変化は、認知症患者の夜間徘徊などの異常行動に類似するものと推測した。

○目次

巻頭言	P1
理事会報告	P4
お知らせ	P5

次に、富樫助手と松本真知子助手（現、北大医学部講師）は、SHRSP の脳脊髄液（CSF）の内の神経伝達物質の濃度を測定した。15～20 週令の SHRSP において、CSF のアセチルコリン（ACh）濃度は、同週令の WKY に比べて有意に低下していた。30～40 週令の SHRSP と WKY を比較すると SHRSP の CSF ACh 濃度の低下は顕著であった。この結果から、中枢コリン作動神経系の機能不全が、持続的高血圧に起因する脳機能障害をもつ SHRSP の病態生理の特徴であろうと推論した（図2）。⁽²⁾

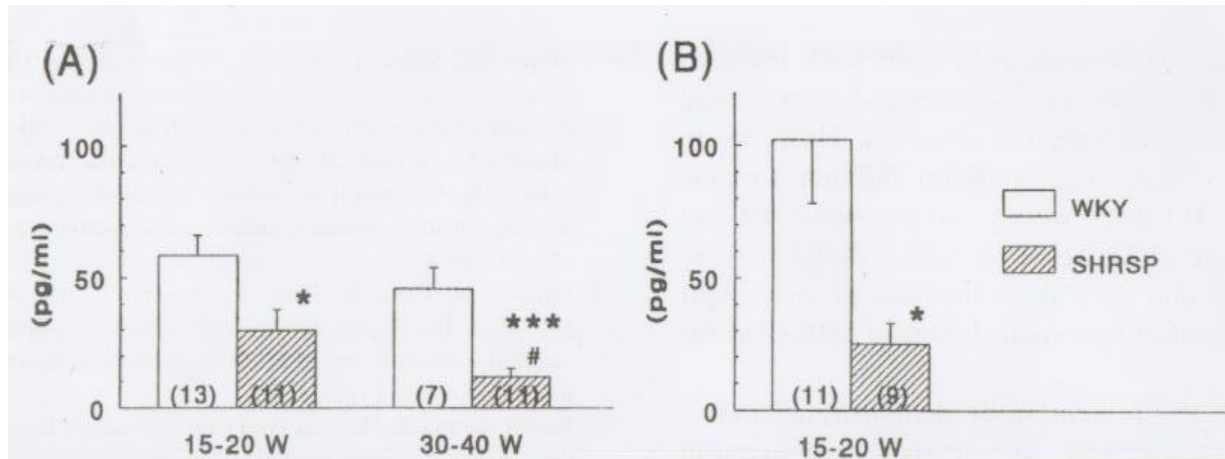


図2 SHRSP と WKY の脳脊髄液中アセチルコリン(CSF ACh)濃度の比較

A は麻酔下、SHRSP の CSF ACh 低下を示す。B は無麻酔下、SHRSP の CSF ACh 低下を示す。

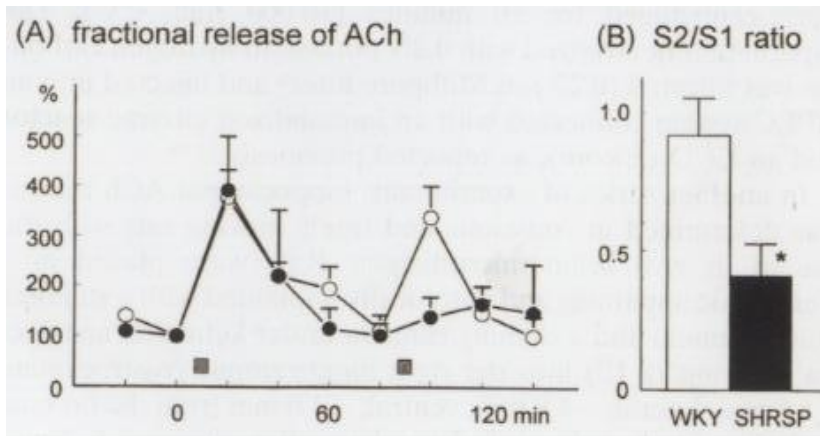


図3 SHRSP と WKY の海馬アセチルコリン遊離の比較

SHRSP (15～20 週令) では、高カリウム刺激をくりかえすと海馬からの ACh 遊離が減少した。

その後、富樫助手は講師になり、第3の研究“SHRSP の海馬におけるコリン作動神経系の変化”を行った。これは無麻酔ラットの試験で、in vivo Microdialysis 法を用いて、高カリウム刺激による SHRSP と WKY の海馬からの ACh 遊離を比較した。その結果、SHRSP の 15～20 週令では、高カリウム刺激を繰り返すと海馬からの ACh 遊離が顕著に減少した（図3）⁽³⁾

15～20 週令と 30～40 週令の両群において、SHRSP と WKY の受動的回避反応を比較したところ、SHRSP の再生試行での反応潜時は有意に減少していた。SHRSP において記憶学習障害が認められた (図 4)

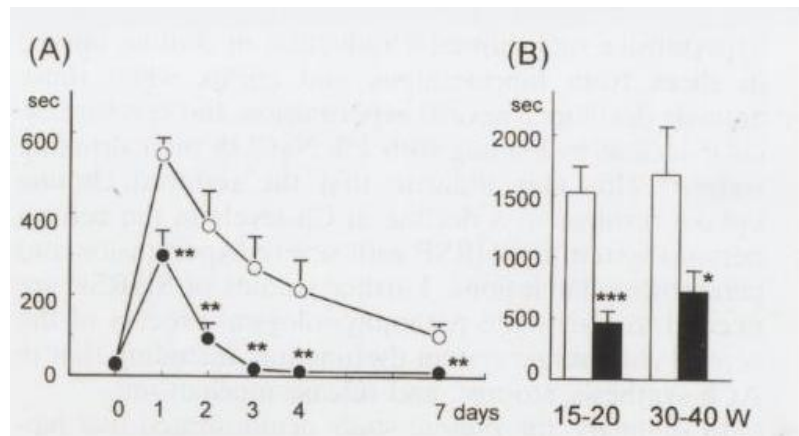


図4 SHRSPとWKYの受動的回避反応の比較
SHRSPの再生試行での反応潜時は有意に減少していた。

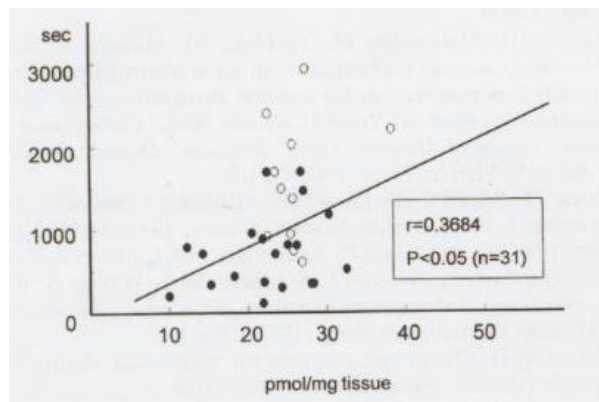


図5 海馬アセチルコリンと受動的回避反応との関連性

更に、SHRSP と WKY における海馬 ACh 濃度と、受動的回避反応の反応潜時との間に正相関が観察された (図 5)。

これらの結果から、SHRSP の脳卒中発症後には、記憶学習障害をおこすことが推測される。これら一連の研究は、SHRSP の死亡直前は血管性認知症のモデル動物になりうる可能性を示すものであろう。SHRSP と WKY における海馬 ACh 濃度と受動的回避反応の反応潜時との間に正相関が観察された。

現在、北海道での SHRSP の研究は、吉岡充弘教授 (北大医学部神経薬理)、平藤雅彦教授 (北海道医療大)、島村佳一教授 (北海道医療大) 富樫教授が中心となって推進している。29年前、岡本先生から分与して頂いた SHRSP は、亜系として分離され、SHRSP/Ezo という名前になっている。最近、富樫教授と吉岡教授らは、幼若 SHRSP が注意欠陥多動性障害 (ADHD) の症候モデル動物になることを報告した。⁽⁴⁾

この約30年を振り返る時、SHRSPの病態について、若い研究者の情熱で、新しい一つの道を切り拓くことが出来たと私には思われる。これからもSHRSPは医学の進歩に多大な貢献をすることを確信して筆を置く。

文献

- (1) Minami, M., et al.: Stroke 16, 44~48, 1985
- (2) Togashi, H., Matsumoto, M., et al.: Neurosci. Lett. 16, 117~120, 1994
- (3) Togashi, H., et al.: Stroke 27, 520~526, 1996
- (4) Ueno, K-I., et al.: Behav. Pharmacol. 13, 1~13, 2002