

○令和2年度奨励研究

「空間注意機能における前頭皮質の役割の解明」

医科学センター 助教 石井大典

1. 研究目的

半側空間無視(Unilateral Spatial Neglect: USN)は、大脳半球の損傷により生じる高次脳機能障害の1つで、損傷した大脳半球とは反対側へ注意を向けることや反応することが障害される。USN患者では脳の損傷部位が様々であり、呈する症状も一定でないことからリハビリテーションの効果を検証するのが難しく、USNに対するエビデンスの高い訓練は少ない¹。そこで、申請者はUSNのモデル動物の作製を目指し、統制された条件下で効果的な治療法の開発へと展開するための研究を行った。

これまでのUSN患者を対象とした研究により、前頭葉の背側部に位置する前頭眼野の損傷は、標的を探索し、意図的に発見する課題で左空間への探索運動が低下することが示されている。齧歯類では、Medial agranular cortex (AGm)が前頭眼野に相当すると考えられているが、注意機能におけるAGmの役割は不明な点が多い²⁻⁶。そこで、本研究ではUSNのモデル動物を作製するための基盤研究として、能動的注意機能におけるAGmの詳細な役割を調べた。

2. 研究方法

脳梗塞の作成と半側空間無視の評価

マウス(C57/BL6J, 12週齢, 雄)に対して、セボフルラン吸入麻酔下にてRose Bengalを腹腔内投与(10 mg/kg)し、頭皮を剥離後、右AGm領域に直径400 μmの光ファイバーを用いて、緑色光を15分間照射した⁷。Rose Bengalは、540 nmの波長の緑色光を照射されると励起状態になり、活性酸素を発生する。この生成された活性酸素は、血管内皮細胞を傷害することで血小板を活性化し、血栓を形成する。コントロール群は、頭皮の剥離、光照射、Rose Bengalの腹腔内投与の順に処置した。半側空間無視の評価は、8方向放射状迷路を用いて梗塞前、梗塞後2-7日、10、14、18日の全10回実施した。半側空間無視の症状は、左選択率として算出した(左選択率 = 左進入回数/総進入回数)(図1)。

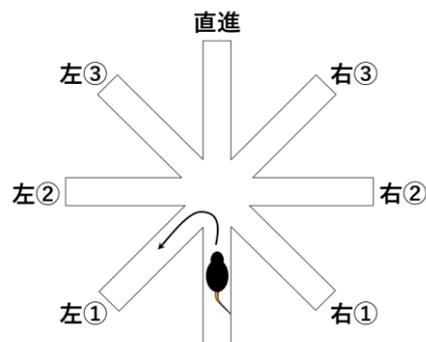


図1 半側空間無視の評価

左①-③に進入した回数を左進入回数、右①-③に進入した回数を右進入回数とする。総進入回数は左・右・直進進入回数の総和とする。

損傷部位の同定

半側空間無視の評価後(脳梗塞後18日目)、脳を取り出し、10%ホルムアルデヒドにて固定した。続いて、脳切片を作成し、ニッスル染色後に損傷領域を同定した。

3. 研究結果

AGmの局所梗塞により、半側空間無視様の症状が出現した。また損傷のサイズが大きいくほど、症状の重症度は高く、損傷部位が前方に位置する場合は、回復が遅延した。一方、脳梗塞後の総進入総数と移動速度は脳梗塞前後で変化しなかった。

4. 考察(結論)

本研究では、半側空間無視のマウスモデルを作製し、損傷サイズと症状の重症度、損傷位置と症状の回復に関連があるかを調べた。AGmの梗塞は、半側空間無視様の行動をもたらした。さらに、組織学および行動学的データは、損傷のサイズが大きいくほど、症状の重症度は高く、損傷部位が前方に位置する場合は、回復が遅延することを示した。これらの結果は、吻側AGm損傷マウスは回復率が低く、半側空間無視の回復には吻側AGmでの神経可塑性が必要であることを示唆している。また、本研究で用いた半側空間無視の評価法は、簡易かつ客観的であり、マウスの空間バイアスを調べるのに有益である。本研究により確立された動物モデルと評価法は、ヒトの半側空間無視の効果的な治療法の開発研究の発展に貢献できる。

5. 成果の発表(学会・論文等, 予定を含む)

【論文】*Corresponding author

Ishii D*, Osaki H, Yozu A, Ishibashi K, Kawamura K, Yamamoto S, Miyata M, Kohno Y. Ipsilesional spatial bias after a focal cerebral infarction in the medial agranular cortex: A mouse model of unilateral spatial neglect. *Behav Brain Res*. In Press.

6. 参考文献

- 1 Bowen, A., Hazelton, C., Pollock, A. & Lincoln, N. B. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003586, doi:10.1002/14651858.CD003586.pub3 (2013).
- 2 Corwin, J. V. *et al.* Apomorphine has a therapeutic effect on neglect produced by unilateral dorsomedial prefrontal cortex lesions in rats. *Exp Neurol* **94**, 683-698, doi:10.1016/0014-4886(86)90247-5 (1986).
- 3 Crowne, D. P. & Pathria, M. N. Some attentional effects of unilateral frontal lesions in the rat. *Behav Brain Res* **6**, 25-39, doi:10.1016/0166-4328(82)90079-1 (1982).
- 4 Crowne, D. P., Richardson, C. M. & Dawson, K. A. Parietal and frontal eye field neglect in the rat. *Behav Brain Res* **22**, 227-231, doi:10.1016/0166-4328(86)90067-7 (1986).
- 5 Crowne, D. P. The frontal eye field and attention. *Psychol Bull* **93**, 232-260 (1983).
- 6 Crowne, D. P., Richardson, C. M. & Ward, G. Brief deprivation of vision after unilateral lesions of the frontal eye field prevents contralateral inattention. *Science* **220**, 527-530, doi:10.1126/science.6836298 (1983).
- 7 Fukui, A. *et al.* Layer-specific sensory processing impairment in the primary somatosensory cortex after motor cortex infarction. *Sci Rep* **10**, 3771, doi:10.1038/s41598-020-60662-7 (2020).