

平成19年3月

三宅賢一郎 学位論文審査要旨

主査 河合康明
副査 畠義郎
同 井上幸次

主論文

Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on acute phase of optic nerve injury

(視神経損傷急性期における経角膜電気刺激の神経保護効果)

(著者：三宅賢一郎、吉田三穂、井上幸次、畠義郎)

平成19年 Investigative Ophthalmology & Visual Science 48巻掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on acute phase of optic nerve injury

(視神経損傷急性期における経角膜電気刺激の神経保護効果)

視覚系において電気刺激が神経保護効果を持つことは、従来より報告されていた。例えば、視神経切断による網膜神経節細胞の脱落は、視神経断端への、あるいは経角膜的な電気刺激により抑制される。一方、臨床でしばしば遭遇する圧迫性視神経症、外傷性視神経症などの視神経損傷のほとんどは、視神経の完全断裂ではなく、部分的損傷である。さらに、視神経損傷による網膜神経節細胞死が、損傷後2-4週で顕著であるのに対して、外傷性視神経症はしばしば数時間のうちに急速な視覚障害を引き起こす。視神経損傷による、こうした急性期の視機能の低下に対して電気刺激がいかなる効果を示すかは不明である。そこで著者らは、視神経損傷ラットを用いて、大脳皮質より閃光刺激による視覚誘発電位 (VEP) を記録して視覚伝導路機能を評価し、経角膜電気刺激の効果を検討した。また、視神経軸索を標識し、軸索変性に対する保護効果を形態学的に検討した。

方 法

視神経損傷の影響や電気刺激の効果を同一の動物で調べるため、成熟Long-Evansラットの視覚野直上にステンレス製ボルト記録電極を留置し、集合電位を記録した。一側視神経に結紮による定量的な損傷を与え、その直後から、コンタクトレンズ電極による経角膜電気刺激を与えた (刺激強度0.5 mA、持続時間 50 μ sec、20 Hzで6時間)。同一の動物から、視神経損傷前、視神経損傷直後、経角膜電気刺激終了直後、および視神経損傷から1週間後の4回にわたってVEPを記録した。電気刺激群、非刺激群の個体それぞれで、視神経損傷によるVEPの減弱の程度と、経角膜電気刺激の効果を調べた。さらに、順行性の蛍光トレーサーを眼球内に注入して視神経軸索を標識し、視神経損傷部位の中枢側に輸送された蛍光トレーサーの量を指標として軸索変性の程度を見積もることで、経角膜電気刺激が軸索変性に対する保護効果を持っているかどうかを形態学的に評価した。

結 果

全ての動物において、視神経損傷直後にVEPの振幅は大きく減少した。非刺激群では、そ

の後1週間の回復期間においても視覚誘発電位の改善は見られなかった。他方、経角膜電気刺激群では、VEPの振幅は電気刺激終了直後に有意に増大し（平均273 %, $P < 0.001$ ）、それは1週間後の記録においても持続していた（平均179 %, $P < 0.01$ ）。また、刺激群の動物において、視神経の損傷部位を越えて中枢側に達している蛍光トレーサーの量が、非刺激群の動物と比較して有意に多いことが確認された ($P < 0.05$)。

考 察

今回の研究で、視神経損傷直後に経角膜電気刺激を与えることにより、損傷後の急性期における機能的な障害を軽減できることが電気生理学的に示された。また、機能低下に引き続いて起こる軸索変性に対する保護効果も形態学的に示された。電気刺激が持つ慢性的な神経保護効果は、これまでも報告されている。視神経損傷から2-4週間経過すると、網膜神経節細胞が顕著な脱落を示すが、視神経切断後にその断端を直接電気刺激したり、本研究と同様の経角膜電気刺激を与えることで、その細胞死が減少することが報告されている。さらに、最近になって、慢性期の外傷性視神経症や視神経炎に対して、経角膜電気刺激が有効である可能性を示す臨床報告がされた。しかし、急性期の視機能低下に対する有効性は不明であった。今回の研究は、視神経損傷直後の経角膜電気刺激が、視神経機能の保護効果を有することを初めて示したものである。今回用いた経角膜電気刺激は、非常に侵襲が少なく、すぐに臨床応用が可能である。これまで外傷性視神経症の急性期には、ステロイド大量投与療法や視神経管開放術などが適応されてきたが、その効果は必ずしも顕著ではなかった。今回の結果は、経角膜電気刺激が外傷性視神経症の新しい治療法となる可能性を示すものである。さらに、電気刺激による損傷神経細胞の保護という戦略は、外傷性視神経症だけでなく、多くの神経変性疾患や機能低下に対して応用できる可能性が考えられる。

結 論

視神経損傷後の急性期において、経角膜電気刺激は機能的な障害に対する保護効果を示し、また、その後続く視神経の軸索変性を防ぐ効果がある。