

δ2型グルタミン酸受容体の変異マウス ho15J における歩行失調 Ataxic Gait in Mutant Mice of δ2-Glutamate Receptor, ho15J

1K03A130-8 氏名 竹内 絵理

指導教員 主査 内田 直 先生 副査 彼末 一之 先生

1 緒言

小脳は姿勢や歩行の適応制御、運動の学習・記憶的な役割を果たしている。その基礎的メカニズムとして、小脳皮質内におけるシナプス可塑性(長期抑圧)が中心的な役割を演じていると考えられている。ho15J マウスはδ2型グルタミン酸受容体がプルキンエ細胞の細胞体のみで発現しており、樹状突起における平行線維とのシナプスには発現していない。このマウスは歩行失調が見られ、長期抑圧の発現が障害されることが報告されている。しかしながらho15J マウスにおける歩行失調がどのような歩行動作の障害により発現しているのかについては未だ明らかではない。そこで本研究では ho15J マウスにおけるトレッドミル歩行時の下肢の動作解析を行い、歩行失調の本態を明らかにすることを目的とした。

2 実験方法

実験動物は野生型の C3H(8 週齢)2 匹, ho15J のホモ変異マウス(8 週齢)3 匹とヘテロ変異マウス(8 週齢)2 匹を用いた。マウス 7 匹をトレッドミル上にて歩行させ、高速度ビデオ撮影を行った。歩行速度は 8m/min, 16m/min の 2 段階に設定した。マウスの右後肢 5 箇所(反射球)に取り付け、左右後肢の歩行周期、遊脚相、接地相、両脚支持相の持続時間を計測し解析した。歩行周期は 50 周期記録した。さらに歩行周期 10 周期分の右後肢の膝関節、足関節の角度変化を計測した。関節角度は、5 箇所の反射球をデジタル化することで座標の変化を記録し、スティックピクチャーを用いて解析した。

3 結果

歩行周期の平均持続時間と接地相の平均持続時間は表現型間による差は観察されず、トレッドミルの速度が速くなると持続時間は一様に短縮された。(歩行周期 8m/min 右後肢 野生型 : 278.3±69.9, ヘテロ : 276.6±54.3, ホモ : 303.9±45.8, 16m/min 野生型 : 224.5±29.8, ヘテロ : 218.3±27.2, ホモ : 219.3±30.2, 接地相 8m/min 右後肢 野生型 : 192.2±63.5, ヘテロ : 194.0±49.0, ホモ : 216.6±41.7, 16m/min 野生型 : 143.6±25.3, ヘテロ : 137.4±19.0, ホモ : 136.0±25.6, [平均±標準偏差(msec)]) 遊脚相の平均持続時間は表現型やトレッドミルの速度に関

係なく一定であった。(8m/min 右後肢 野生型 : 76.1±27.9, ヘテロ : 72.7±21.5, ホモ : 77.2±20.1, 16m/min 右後肢 野生型 : 71.0±13.4, ヘテロ : 70.1±13.9, ホモ : 73.3±15.6) つまりマウスの後肢を前方に振り出す動作の持続時間はトレッドミルのベルトの速度に関係がないという結果になった。そして両脚支持相の平均持続時間は表現型による顕著な影響は観察されなかったが、トレッドミルの速度が速くなると平均持続時間は短くなるという結果が得られた。(8m/min 右後肢 野生型 : 50.5±44.8, ヘテロ : 66.2±29.3, ホモ : 63.6±29.3, 16m/min 右後肢 野生型 : 38.4±19.6, ヘテロ : 34.9±16.2, ホモ : 37.1±21.0)

遊脚相においてホモ変異型は野生型やヘテロ変異型と比べて後肢のつま先が高く上がる。遊脚相における膝関節角度、足関節角度の変化は野生型とヘテロ変異型は似た変化を示すが、ホモ変異型は野生型とヘテロ変異型と比較して膝関節角度、足関節角度が小さくなった。つまり、遊脚相においてホモ変異型は後肢が折り畳まれる傾向があるということがわかった。

5 考察

歩行の時間的変数の解析結果において、トレッドミルのベルトが同速度では表現型間に差は生じず、ベルトの速度に応じて持続時間が変化したことから、歩行周期にはδ2型グルタミン酸受容体の影響がないことが推測される。また、歩行時の下肢の動作解析の結果より、δ2型グルタミン酸受容体が欠損している ho15J マウスでは、歩行時に膝の過屈曲が生じつま先が高く上がるという結果が得られた。つま先が高く上がることによってマウス身体の重心バランスが崩れ、それによって歩行時にふらつきが生じ後肢の足跡の歩幅は短くなると考えられる。回転棒課題では ho15J マウスは棒に乗れず、運動動作の改善が起らない。ho15J マウスの長期抑圧が障害されることにより、運動学習の過程でδ2型グルタミン酸受容体の欠損による何らかの影響があるかもしれないと推測される。

今後は更なるδ2型グルタミン酸受容体の歩行動作への影響を明らかにするために、膝の屈曲に関与するハムストリングの筋活動を筋電図を用いて解析すること、さらに例数を増やすことが必要であると考えられる。