

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

特許第3370834号
(P3370834)

(45)発行日 平成15年1月27日(2003.1.27)

(24)登録日 平成14年11月15日(2002.11.15)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I
A 6 1 D 1/00		A 6 1 D 1/00 Z
A 0 1 K 67/00		A 0 1 K 67/00 D
A 6 1 B 3/00		A 6 1 B 3/00 Z

請求項の数4(全 6 頁)

(21)出願番号	特願平7-297221	(73)特許権者	396020800 科学技術振興事業団 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22)出願日	平成7年11月15日(1995.11.15)	(72)発明者	赤池 昭紀 京都府京都市左京区聖護院西町21-101
(65)公開番号	特開平9-135854	(72)発明者	本田 孔士 京都府京都市左京区岩倉花園町239-7
(43)公開日	平成9年5月27日(1997.5.27)	(74)代理人	100093230 弁理士 西澤 利夫
審査請求日	平成11年6月1日(1999.6.1)	審査官	新井 克夫
		(56)参考文献	特開 平1-187039 (J P, A) 実開 平7-11158 (J P, U) 特公 平2-57890 (J P, B 2) 実公 昭55-54302 (J P, Y 2)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 実験動物の視力測定装置と視力測定方法

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】 4枚の黒色板からなる方形の箱体が黒色の隔壁によって2つの部屋に仕切られており、隔壁は実験動物が通過可能な開口部とこの開口部の開閉扉を備え、2つの部屋の各々の上部には黒色天井板と透明天井板とが配設可能であることを特徴とする実験動物の視力測定装置。

【請求項2】 請求項1記載の視力測定装置を用いて実験動物の視力を測定する方法であって、視力測定装置の一方の部屋に動物を入れ、この部屋の上部に透明天井板を配設して明室とするとともに、他方の部屋に黒色天井板を配設して暗室としたのち、隔壁の開口部を開けて動物が明室から暗室へ移動するまでの時間を測定し、次いで、黒色天井板と透明天井板の位置を交換して明室と暗室を交代させ、隔壁の開口部を開けて動物が明室から暗

2

室へ移動するまでの時間を測定することを連続して繰り返し、各試行の移動時間を指標として動物の視力を評価することを特徴とする実験動物の視力測定方法。

【請求項3】 実験動物が、ラット、マウス、ハムスター、モルモットである請求項2の視力測定方法。

【請求項4】 実験動物が、視力障害を呈するヒト疾患のモデル動物である請求項2または3の視力測定方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、実験動物の視力測定装置と、この装置を用いた実験動物の視力測定方法に関するものである。さらに詳しくは、この発明は、創薬研究をはじめとして、動物の明暗識別行動に基づくデータの収集を必須とする各種実験的研究に有用な動物視力測定装置と、視力測定方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術とその課題】従来より、生物学や医学、薬学、あるいは心理学等の研究分野においては、様々な実験動物を用いた行動観察実験が広く行われている。これらの実験的研究では、当然にも言語による応答手段を持たない動物を対象とするため、動物の行動変化を指標として、例えば学習や記憶能力、感覚や知覚機能、運動機能、あるいは本能的行動に対する各種刺激（薬物、環境要因等）の効果を評価する方法が採られている。

【0003】また、新規薬剤の開発研究においても動物行動の観察実験は不可欠であり、ヒト疾患のモデルとなりうる疾患モデル動物の開発とともに、薬物の効果を的確に反映する動物行動を特定し、その行動変化を正確に測定するための装置や方法を標準化することが重要な課題となっている。例えば、眼科領域における各種疾患のなかで、緑内障、糖尿病、網膜中心動脈閉塞症、黄斑変性症、未熟児網膜症などの疾患は視力の低下をもたらし、最悪の場合には失明に至るが、これらの疾患における視力障害は疾患によって引き起こされる網膜障害が主たる原因である。従って、これらの疾患の予防もしくは治療薬剤の開発研究においては、網膜虚血等の網膜障害を誘発する処置を施した実験動物と、それらの処置とともに被験薬物を投与した動物の視力を測定し、その結果を比較することによって薬物の効果を判定することが有効かつ不可欠の研究手段となる。

【0004】従来より、創薬研究において最も多く用いられる実験動物はラットであり、眼科領域における各種疾患の予防および治療薬剤の開発においてもラットの視力を測定することは重要な課題の一つである。このような理由から、これまでにもラットの視力測定方法に関する試行研究が少数報告されてきているが、創薬研究に用いることのできる視力測定装置、測定方法は現在のところ開発されるには至っていない。

【0005】この発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであって、ラットをはじめとする各種実験動物の視力変化を簡便かつ正確に測定することのできる装置と、この装置を用いた視力測定方法を提供することを目的としている。

【0006】

【課題を解決するための手段】この発明は、上記の課題を解決するものとして、4枚の黒色板からなる方形の箱体が黒色の隔壁によって2つの部屋に仕切られており、隔壁は実験動物が通過可能な開口部とこの開口部の開閉扉を備え、2つの部屋の各々の上部には黒色天井板と透明白天井板とが配設可能であることを特徴とする実験動物の視力測定装置を提供する。

【0007】またこの発明は、上記の視力測定装置を用いて実験動物の視力を測定する方法であって、視力測定装置の一方の部屋に動物を入れ、この部屋の上部に透明白天井板を配設して明室とするとともに、他方の部屋に黒

色天井板を配設して暗室としたのち、隔壁の開口部を開けて動物が明室から暗室へ移動するまでの時間を測定し、次いで、黒色天井板と透明白天井板の位置を交換して明室と暗室を交代させ、隔壁の開口部を開けて動物が明室から暗室へ移動するまでの時間を測定することを連続して繰り返し、各試行の移動時間を指標として動物の視力を評価することを特徴とする実験動物の視力測定方法をも提供する。

【0008】なお、この発明の視力測定装置を用いた方法により測定される移動時間が動物の視力に依存するものであることは、以下の原理に基づいている。すなわち、例えば夜行性動物であるラットは、明るい場所を嫌い、暗い所を好む習性を持っている。従って明室と暗室とからなる観察箱の明室側にラットを入れると、ラットは直ちに探索行動を開始し、暗室への入口を発見すると明室から暗室へ移動する。これが従来からある明暗箱の原理であり、ラットを用いた種々の行動実験に応用されている。この明室から暗室への移動行動には、3つの重要な要素が含まれている。すなわち、1) 明暗を識別する視覚能力、2) 明所を嫌い、暗所を好むという本能的衝動、3) 明室から暗室へ移動する歩行運動能力、の3要素である。これらのいずれの要素が障害を受けても明室から暗室への移動は抑制されることになる。そこで、2) および3) の要素に影響することなく、1) の要素（明暗識別視力）のみを変化させた場合には、明室から暗室へ移動するまでの時間（移動潜時）を測定することによってラットの視力の変化を推定することが可能となる。しかしながら、従来の明暗箱の場合には、明室と暗室が固定されているために、ラットの明室から暗室への移動を繰り返し連続して観察することができず、例えば、2) の要素の変化が関与する受動回避行動の観察等に用いることは可能であるが、視力の測定に使用することには無理があった。

【0009】この発明の視力測定装置は、上記の通りの構成を採用し、黒色天井板と透明白天井板を交換自在に配設可能とすることにより、2つの部屋をそれぞれ明室から暗室、暗室から明室へと交互に交代させ、ラットが明室から暗室へ移動するまでの潜時を繰り返し連続して測定することを可能にしている。また、ラット以外にも、実験動物として広く用いられているマウス、ハムスター、モルモット等の夜行性動物も同様の方法により視力を測定することができる。

【0010】

【発明の実施の形態】この発明の視力測定装置は、例えば、図1に示した構成からなるものを例示することができる。この視力測定装置は、4枚の黒色板(11)(12)(13)(14)からなる方形の箱体(10)で、黒色の隔壁(20)により中央が仕切られて2つの部屋(31)(32)が形成されている。これらの部屋(31)(32)は相同である。隔壁(20)には開口部

(21)が設けられており、この開口部(21)を通過して動物は2つの部屋(31)(32)を行き来することができる。そして、これらの2つの部屋(31)(32)には、それぞれ別体としての透明天井板(41)と黒色天井板(42)とが配設可能である。従って、照明を点灯させた室内では、透明天井板(41)が配設された部屋は明室となり、黒色天井板(42)が配設された部屋は暗室となる。透明天井板(41)と黒色天井板(42)の位置を換えることにより、明室と暗室は交代する。

【0011】透明天井板(41)と黒色天井板(42)は、例えば図2に例示したように、1枚の天井板(43)として一体化してもよい。この場合には、天井板(43)の方向を換えることによって明室と暗室を交代させることができる。あるいはまた、図3に例示したように、各々の透明天井板(41)と黒色天井板(42)の位置を替えた2枚の天井板(43)を箱体(10)の両側に兆番等で回動自在に固定してもよい。2枚の天井板(43)を交互に箱体(10)上に配設することにより、明室と暗室を交代することができる。

【0012】以上のとおり、この発明の視力測定装置においては、2つの部屋のそれぞれの上部に黒色天井板と透明天井板とを配設可能とすることを一つの要件とするものであって、天井板の形状等については図1～図3に例示したもの以外にも様々な態様が可能である。さらに、この発明の視力測定装置は、隔壁に開口部を形成し、この開口部には開閉扉を設けている。図4は、この隔壁と開口部、開閉扉の構成例を示した要部側断面図である。この図4の例の場合には、相対向した開口部(21)を有する2枚の隔壁(20)により隙間(23)を形成し、この隙間(23)に開閉扉(22)を挿入している。開閉扉(22)は、この図4に示したように上方に引き上げてもよく、あるいは側方に引き出すようにしてもよい。また、隙間(23)には、例えばタイマに接続した光電素子等を配設し、開閉扉(22)の引き上げ(引出し)から動物が開口部(21)を通過するまでの時間を自動計測できるようにしてもよい。もちろん、隔壁(20)は一枚の板材とすることもでき、その場合には、隔壁(20)の両側に開閉扉(22)を設けるなどの任意の構成を採用することができる。

【0013】なお、箱体(10)の各寸法や部屋(31)(32)の容量、あるいは開口部(21)の大きさ等については特段の制限はなく、測定対象とする動物種等に応じて適宜とすることができる。また、この箱体(10)には底板を設けてもよいが、好ましくは底部を開放とし、例えばペーパータオルや発泡スチロール等を敷いたテーブルや床面上で実験を行うようにする。ペーパータオルや発泡スチロール等を交換することによって、臭い等による行動への影響を排除し、明暗の変化のみを独立変数として実験を行うことができる。黒色と透

明の天井板についても、色調が異なることを除いて同一の素材のものを使用するのが好ましい。

【0014】次に、この発明の視力測定方法における操作手順を、添付した図5に沿って例示する。

〔1〕隔壁(20)の開口部(21)を開閉扉(22)で遮断した状態で、一方の部屋(31)にラット(50)を入れ、この部屋(31)の上部に透明天井板(41)を配設してを明室とするとともに、他方の部屋(32)に黒色天井板(42)を配設して暗室とする。この状態で、一定の時間(例えば、1分間)、ラット(50)を新しい環境に馴化させる。

〔2〕開閉扉(22)を引き上げて開口部(21)を開ける。同時に時間の計測を開始する。

〔3〕ラット(50)が明室(31)から暗室(32)へ移動するまでの時間(移動潜時)を測定する。なお、設定時間内にラット(50)が暗室に移動しない場合には、実験者が強制的に移動させる。

〔4〕ラット(50)が暗室(32)への移動を完了したのち、開閉扉(22)を下ろして開口部(21)を遮断し、一定の時間(例えば、1分間)、ラットを暗視野のもとに置く。

〔5〕黒色天井板(42)と透明天井板(41)を交換し、ラット側の部屋(32)を明室とし、他方の部屋(31)を暗室とする。この状態で、一定の時間(例えば、1分間)、ラット(50)を明視野の環境に馴化させる。

【0015】そして、上記のステップ〔2〕～〔5〕を1試行とし、この試行を順次連続して繰り返して、各試行の移動潜時からラットの視力を判定する。すなわち、ラットの視力が正常であれば、その好暗所性によって短時間で明室から暗室へ移動する。一方、視力障害があれば暗室への開口部を視認することが困難または不可能となり、暗室への移動潜時は長くなるか、あるいは設定時間内には移動することができない。

【0016】なお、試行数は1回から20回程度、好ましくは、5回から15回程度とすることができる。以下、実施例を示してこの発明をさらに詳しく説明するが、この発明は以下の例に限定されるものではない。

【0017】

40 【実施例】

実施例1

添付した図6の視力測定装置を作成した。この視力測定装置は、厚さ0.5cmの4枚の黒色合成樹脂板からなる外箱(60)の内側に、2つの箱体(71)(72)が並べて設置され、部屋(31)(32)が構成されている。箱体(71)(72)は、各々、厚さ1cm、高さ21.5cm、幅24cmの4枚の黒色合成樹脂板によって構成され、互いに対向する壁面の中央にそれぞれ開口部(21)が形成されている。開口部(21)は縦横6cmの正方形で、敷居高は1.5cmである。ま

た、2つの箱体(71)(72)は隙間(23)を介して設置されており、この隙間(23)の上方から開閉扉(22)を挿入することができるようになっている。

【0018】さらに、2つの箱体(71)(72)の相対向した壁面上には、幅2.5cmの黒色合成樹脂板からなる庇(73)が掛け渡してあり、この庇(73)を土台として各々の箱体(71)(72)に黒色合成樹脂の天井板と透明合成樹脂の天井板を交換自在に配設することができるようになっている。なお、外箱(60)および2つの箱体(71)(72)の底部は開放されており、交換可能なペーパータオル等の上に載置して実験するようになっている。

実施例2

実施例1で作成した視力測定装置を用い、網膜障害を有するラットと、正常ラットの視力を測定した。

(1) 実験動物

網膜障害ラットとしては、片眼(右目)に網膜虚血処理を施したラットを使用した。網膜虚血の方法は以下のとおりとした。ラットをベントバルビタール(50-75 mg/kg:腹腔内投与)により麻酔し、0.1%アトロピンを点眼して右目を散瞳させる。麻酔中の体温は36.5 - 37.5℃に維持する。実体顕微鏡観察下で、右目の前眼房、すなわち角膜と水晶体の間に点滴静注セットに接続した口径26ゲージの注射針を刺入し、水位を上げることにより眼内にかかる圧力(眼圧)を130mmHgまで上昇させる。この眼圧で眼内血流は最小となり、網膜虚血が誘発される。この状態で、必要に応じて麻酔を追加しながら45分間網膜虚血を維持したのち、眼圧を下げ、注射針を抜いて網膜を含む眼内の血流を元に戻す。

【0019】以上の網膜虚血処理の1週間後には、網膜神経細胞の脱落を伴う著明な網膜障害が組織学的に確認された。

* (2) 実験方法

6匹のラットを用いて視力の測定を行った。2匹のラット(No.1および2)は、片眼(左眼)に眼帯を装着した正常ラットであり、No.3は両眼に眼帯装着した正常ラット、No.4およびNo.5は左眼に眼帯装着した網膜虚血処理5日後のラット、そしてNo.6は左眼に眼帯装着した網膜虚血処理7日後のラットである。

【0020】各ラットを視力測定装置に入れ、明室から暗室へ移動するまでの潜時を8試行測定した。各試行において、ラットを新しい環境に馴化する時間と、ラットが暗室側に移動しない場合に強制移動させるまでの設定時間(カットオフタイム)はそれぞれ60秒とした。

(3) 実験結果

この実験の結果は、表1に示したとおりである。片眼に眼帯装着したNo.1およびNo.2の正常ラットは、8試行中の7試行でカットオフタイム以内に明室から暗室へ移動した。しかもその移動は比較的短い時間で完了した。これに対して、網膜虚血ラット(No.4、5、6)はほとんど全ての試行において60秒の間、明室に止まった。この網膜虚血ラットの傾向は、両眼に眼帯装着した視力剥奪ラット(No.3)とほぼ同様であった。

【0021】この実験の手続きでは、ラットはほぼ視覚のみを手掛かりとして暗室への移動行動を示すことから、網膜虚血ラットにおける移動行動の喪失は、網膜虚血処理によって生じる網膜の組織的な障害が視力を顕著に低下させるためであることが確認された。また、この発明の視力測定装置を用いた視力測定方法は、ラットの視力を簡便かつ精度よく測定しうるものであることが確認された。

【0022】

【表1】

No	網膜虚血	眼帯装着	各試行での暗室への移動潜時(秒)							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	なし	片眼(左眼)	10	3	15	17	60	4	51	3
2	なし	片眼(左眼)	60	23	11	8	3	22	4	12
3	なし	両眼	38	60	41	41	30	60	60	60
4	あり(右眼5日後)	片眼(左眼)	53	60	60	60	60	60	60	60
5	あり(右眼5日後)	片眼(左眼)	60	60	60	60	60	60	60	60
6	あり(右眼7日後)	片眼(左眼)	42	60	60	60	60	60	60	60

【0023】

【発明の効果】以上詳しく説明したとおり、この発明によって、ラットをはじめとする各種実験動物の視力変化を簡便かつ正確に測定することのできる装置と、この装置を用いた視力測定方法が提供される。これにより、視力障害をともなう各種の眼疾患を予防または治療する薬物の開発研究において有効な薬物検定手段が提供される。また、動物の明暗識別行動に基づくデータの収集を必須とする各種研究にも有効な実験手段となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明の視力測定装置の一例を示した斜視図である。

【図2】この発明の視力測定装置の別の例を示した斜視図である。

【図3】この発明の視力測定装置のさらに別の例を示した斜視図である。

【図4】この発明の視力測定装置における隔壁、開口部および開閉扉の構成例を示した要部側断面図である。

【図5】(1)から(5)は、この発明の視力測定方法の操作手順を例示した模式図である。

【図6】この発明の視力測定装置の一実施例を示した透視斜視図である。

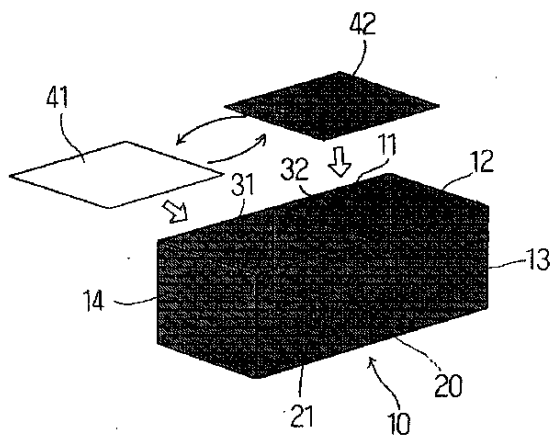
【符号の説明】

- 10 箱体
- 11、12、13、14 黒色板
- 20 隔壁
- 21 開口部
- 22 開閉扉

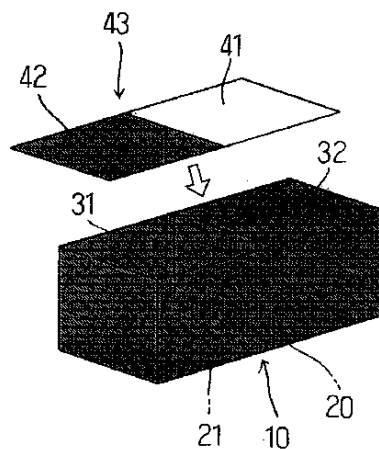
- *23 隙間
- 31、32 部屋
- 41 透明天井板
- 42 黒色天井板
- 43 天井板
- 50 ラット
- 60 外箱
- 71、72 箱体
- 73 底

*10

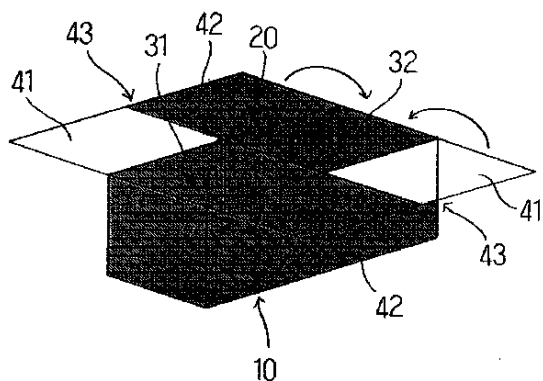
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

