

Title	血液脳関門の本態に関する研究
Author(s)	谷向, 弘
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28160
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 8 】

氏名・(本籍)	谷 向 弘 たに ひかひ ひろし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 3 5 号
学位授与の日付	昭 和 34 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 内 科 系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	血液脳関門の本態に関する研究
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教 授 金 子 仁 郎 教 授 清 水 信 夫 教 授 須 田 正 巳

論 文 内 容 の 要 旨

研 究 目 的

血液脳関門が脳毛細血管壁，血液髄液関門が脈絡叢にあることは解剖学的に既にほぼ定説となったが，通過する物質の撰択性を決定する本態については，おびただしい仮説があるにもかかわらず，いずれも核心を衝くものとは見做されていない。従来の血液脳関門に関する考え方には2つの弱点があると思われる。その1つは，従来の研究において酸性色素，臭素塩，蛍光物質ないしは放射性同位元素等のうちどれか1つ又は2つが示標として用いられ，それによって得られた成績が直ちに血液脳関門の一般性質のように考えられ，関門を通過する機作が物質によって異なる可能性については考慮が払われなかった点である。第2は血液脳関門の本能を1つの機構で説明しようとして来た点である。そこで血液脳関門透過性を支配する機構は物質毎に異なるのではないかという関門の多機構性を想定した。最近脳生理における意義が活発に論じられている芳香族モノアミン，セロトニンやカテコールアミンは血液脳関門を通過しないことが知られ，その中枢作用の研究には関門を通過する前駆物質を投与する必要が認識されつつある。そこで血液脳関門の機作を芳香族モノアミンについて検討しその本態を明らかにしようとした。問題設定として，ある酵素が，関門機構にあづかっているならば，つぎの3つの条件を充す必要があると考えた。(1) その酵素が関門構成部位に局在する。(2) 関門部に酵素の活性の高い状態では，その基質となる物質は関門を通過し難い。(3) 関門部の酵素活性が低下した状態では基質も関門を通過し得る。そこで芳香族アミンとしてチラミンを選んで上記3条件につき，モノアミン酸化酵素(MAO)について検討を加えた。

研 究 方 法

MAOの組織化学的検出には，有岡，谷向法および高松法を目的に応じて用いた。実験動物としては成熟及び幼弱マウスを目的に応じて選んだ。チラミンの定量は，Udenfriend & Cooper法を用い，ペーパークロマトグラフィーを併用して確認した。MAOの活性は組織ホモジネートを酵素標本としチラミンを基質として，基質の減少率より算出した。MAOの阻害剤としてはイプロニアジット(IIH)を用いた。

研究成績

(1) MAO は関門を構成するといわれている脳毛細血管壁，脈絡叢上皮細胞内に見出された。対照にとった肝毛細血管壁には MAO の活性は見出されなかった。(2) チラミン 100mg/kg を成熟動物に静脈内注射し，10分後生体灌流法によって脱血した後，脳，肝をとり出してチラミンを定量したところ，肝には約 23 μ g/g の侵入を認めたが，脳には侵入を見なかった，すなわちチラミンは脳毛細血管壁に，MAO 活性の高い成熟動物の血液脳関門を通過しない。(3) IHH 100mg/kg を腹腔内注射して MAO を *in vivo* で阻害した成熟動物にチラミン 100mg/kg を静脈内注射し，その脳内侵入状況を追究したところ，10分後チラミンは約 13 μ g/g 脳内に証明された。この際組織化学的に検索すると，神経細胞原形質内，脈絡叢上皮細胞内の MAO 活性は，対照との間に大差を見ることは出来ないが，毛細血管壁の MAO 活性は明らかに低下していた。すなわち IHH 投与後 12~16 時間では *in vivo* における MAO の阻害は従来莫然と想像されていたように生体内全組織に一樣に起っているのではなくて，脳においては神経細胞の MAO は余り影響を受けず，毛細血管壁の MAO がほぼ撰別的に阻害されているのが観察された。(4) 生後10日目の幼弱動物に腹腔内に 100mg/kg のチラミンを注射すると，30分後にチラミンは脳内に証明された。これらの動物の脳毛細血管壁にはほとんど MAO を検出し得なかった。(3)，(4) の成績は，脳毛細血管壁の MAO 活性の低い状態ではチラミンは血液脳関門を通過することを示している。(5) 100mg/kg の IHH で前処置された動物に，チラミン，セロトニンを静脈注射すると，いずれの場合にも中枢作用と思われる覚醒アミン投与時と類似の症状が発現した。これは IHH によって，これらのアミンが血液脳関門を通過し得るようになったためと解釈される。(6) トリパンプルー法による検索では，IHH を注射した成熟動物，生後10日目の幼弱マウスの血液脳関門はトリパンプルーに対して不透性を示した。この成績はチラミンの関門透過とトリパンプルーのそれとが互に無関係であることを示している。

総括

以上の成績によって，上に設定した3条件が満足された，なお Costa 等はセロトニンに関して同様の成績を得ている。これらの成績を更に各方面から考察した結果，モノアミンの血液脳関門通過は脳毛細血管壁の MAO によって調節されていると結論した。また関門機構は物質によって異なるという関門の「多機構性」を指摘した。

論文の審査結果の要旨

モノアミン酸化酵素 (MAO) の組織化学的研究は従来各臓器については多少行われているが，脳については全く行われていなかった。著者はこの酵素を脳において検出するために従来の方法を比較検討し，新たにセロトニンを基質とする MAO の組織化学的検出法を考案し，これによりかなり特異的に MAO を検出できることを証明した。更にこの際マウスの脳においてこの酵素が視床下部の神経細胞原形質中に局在すると同時に，血液脳関門を構成するといわれている脳毛細血管壁および脈絡叢上皮細胞内においてもかなり強い活性を有することを見出した。これに反し対照にとった肝毛細血管壁には，MAO 活性は見られなかった。また血液脳関門が未完成であるといわれている幼弱マウスでは脳毛細血管壁に MAO 活性

は見られなかった。

以上の様に著者はモノアミン酸化酵素の組織化学的検出法の研究から、この酵素の脳内分布について新しい知見を得ている。MAO の生理的基質とされているアドレナリンやセロトニンが血液脳関門を通過し難いのは、これらのモノアミンが血管壁を通過する際に、その部位の MAO によって破壊されるために脳に達しないのではないかと考え、著者は次の様な実験を試みた。

すなわちチラミン 100mg/kg を成熟マウスに静脈内注射し、10分後脱血して脳、肝のチラミンを Ud-enfriend & Cooper 法で定量し、濾紙クロマトグラフィーを併用して検出したところ、肝にはチラミンの侵入を認めたが脳には検出することができなかった。

次に IHH100mg/kg を腹腔内注射して MAO を *in vivo* で阻害した成熟マウスにチラミン 100mg/kg を静脈内注射しその脳内侵入状況を追究したところ、10分後チラミンは約 13 μ g/g 脳内に証明された。この際同一条件を与えられたマウスの脳の MAO 活性は正常成熟マウスのその約50%を示し、組織化学的には神経細胞原形質内、脈絡叢上皮細胞内の MAO 活性は余り阻害されていないが毛細血管壁の MAO はほとんど完全に阻害されていた。生後 10 日目の幼弱マウスに 100mg/kg のチラミンを腹腔内注射すると30分後にチラミンは脳内に証明され、この際組織化学的には脳毛細血管壁に MAO を検出し得なかった。これに反しトリパンプルーに対しては IHH を注射した成熟マウスでも生後10日目の幼弱マウスでも脳内には色素は侵入しなかった。

以上の成績から著者はモノアミンの血液脳関門不透性を脳毛細血管壁に存在する MAO による破壊によって起ると推論している。この推論は将来更に実験を重ねて検討を加えるべき話題を提供している点において意味がある。

なおチラミンの関門透過性が亢進していると思われる条件下でもトリパンプルーの透過性亢進が見られなかったことより、著者は血液脳関門については物質毎に異なる機構を考える必要性のあることを示唆している。

以上、本研究はモノアミン酸化酵素の組織化学的検出法を新に考案したこと、脳においては視床下部に高度の活性があり、更に脳毛細血管壁、脈絡叢上皮細胞内等血液脳関門を構成すると考えられる部位に MAO の存在を顕著に認めたこと、更に MAO 等の酵素作用による血液脳関門の機構を推定したことにおいて有意義な論文であると認める。