



| | |
|--------------|--|
| Title | 脳循環障害モデル動物における神経伝達物質の変動 |
| Author(s) | 熊谷, 善弘 |
| Citation | 大阪大学, 1991, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/37446 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

| | | | | |
|---------|-------------------|----------|----------|----|
| 氏名・(本籍) | くま | がえ | よし | ひろ |
| 学位の種類 | 熊 | 谷 | 善 | 弘 |
| 学位記番号 | 薬 | 学 | 博 | 士 |
| 学位授与の日付 | 第 | 9506 | 号 | |
| 学位授与の要件 | 平成 | 3年2月4日 | | |
| 学位論文題目 | 学位規則第5条第2項該当 | | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教 授 岩田平太郎 | | | |
| | (副査) 教 授 真弓 忠範 | 教 授 西原 力 | 教 授 三村 務 | |

論文内容の要旨

脳循環障害は、記憶・学習の障害や、不安やうつなどの症状を呈することがよく知られている。動物実験においても、脳虚血により、脳内の神経伝達物質に種々の異常が生じることが報告⁽¹⁾されている。虚血による長期的かつ動的な神経伝達物質の変化は、虚血後の機能障害の機序を探る上で重要であると考えられた。そこで、ラット四血管閉塞モデル⁽²⁾を用い、脳内コリン系とモノアミン系において、神経伝達物質の含量、合成そして遊離の面から検討した。さらに、これらの変化の、虚血・再開通による細胞変性における意義についても検討した。

雄性ウィスターラット(12-15週令)を用いた。両側の椎骨動脈を電気焼灼し、両側の総頸動脈を結紮して、一過性の前脳虚血モデルを作製した。頭部にマイクロウェーブを照射し、大脳皮質、海馬そして線条体におけるアセチルコリン(ACh)、コリン(Ch)、そしてモノアミンの含量を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーにより定量⁽³⁾した。神経伝達物質の遊離は、透析チューブを実質内に植え込み、無麻酔・無拘束で脳内神経伝達物質の遊離を測定する脳内透析法⁽⁴⁾を用い in vivo における遊離を測定した。

30分の虚血により、海馬におけるACh含量は減少し、逆に海馬内AChの遊離は著しく増加した。再開通直後、ACh含量は一過性に対照レベル以上に増大した。虚血によるAChの異常な放出により、AChの組織内含量の低下がもたらされたと思われる。

再開通後2日から7日後において、in vivoにおける海馬内AChの遊離は、有意に低下していた。これらは、脳内コリン作動性神経系の活動が長期的に低下することを示しており、コリン作動性神経系が虚血により障害をうけることが示された。脳内コリン作動性神経系は記憶・学習系と密接な関係にあること

が報告⁽⁵⁾されており脳循環障害による記憶・学習の障害の一部を説明するものと思われた。

つぎに、虚血によるモノアミン系の変化について検討した。

30分の虚血により、線条体においてドーパミン(DA)含量は低下した。カテコール- α -メチル基転移酵素(COMT)による代謝物である3-メトキシチラミン(3MT)含量と、MAOによる代謝物である3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)の含量は増加した。再開通により、DA含量は増大した。3MTの含量は速やかに対照のレベルにまで回復し、DOPACとホモバニリン酸(HVA)の含量は逆に著明に増大した。虚血により、細胞外へのDA、ノルエピネフリン(NE)、そしてセロトニン(5HT)の遊離は、著明に増大した。虚血により細胞外3MTの濃度も増加したが、細胞外DOPACとHVAの濃度は低下した。再開通後、細胞外3MTとNEの濃度は速やかに対照のレベルに戻り、DOPACとHVAの濃度は逆に増大した。これらの再開通直後のモノアミン代謝物の含量と遊離の変化(MAOによる代謝物の速やかな増大と、COMTにより代謝されMAOの基質となる3MTとNMの含量の速やかな減少)は、再開通直後に、MAOによるモノアミンの代謝が亢進する事を示している。

再開通7日後では、DAの遊離は有意に低下していた。これは、線条体DA系の活動が、再開通後に低下する事を示していると考えられる。

MAOはA型とB型の二つに分類される為、再開通直後のMAOによるモノアミン代謝の亢進にいずれのタイプのMAOが関与しているかについて検討した。A型MAOの阻害剤であるRS-8359⁽⁶⁾もしくはクロルジリン⁽⁷⁾の前処置により、再開通後のモノアミン代謝物の変化は明らかに抑制された。B型MAOの阻害剤であるデプレニル⁽⁸⁾は、再開通直後の3MTとHVAの含量の変化には影響を与えたが、DOPAC含量の変化を有意に抑制した。これらの結果より、虚血直後のモノアミン代謝の亢進にA型MAOが関与していることが示され、さらにB型MAOの関与の可能性も示唆された。

各MAO阻害剤の線条体の細胞変性に対する効果を調べた。30分の虚血7日後における脳のパラフィン切片をニッスルまたはヘマトキシリントン-エオジンで染色し、線条体の変性細胞数を調べた。虚血前に投与されたRS-8359、クロルジリンそしてデプレニルは再開通7日後の細胞変性を有意に抑制した。この結果は、用いたMAO阻害剤が再開通直後のモノアミン代謝の亢進を抑制したことを考え合わせると、再開通直後のモノアミン代謝の亢進が線条体の細胞変性の原因の一部であることを示唆している。MAOの反応は過酸化水素を発生させること⁽⁹⁾、さらに過酸化水素の細胞毒性を考え合わせると、再開通後のMAOによるモノアミン代謝の亢進は、過酸化水素を発生を介して、細胞を変性させる可能性が考えられた。

以上をまとめると、(1)虚血によりACh、NE、DA、5HTの異常な放出が起り、組織含量は低下した。(2)血流再開通後数日にわたり、AChとDAのin vivoにおける遊離は低下した。これらは、コリン作動性神経系とドーパミン作動性神経系の長期的な活動の低下を示しており、脳循環障害によって生じる種々の症状の一部を説明するものと思われた。(3)再開通直後に、MAOによるモノアミン代謝の亢進が認められ、これが再開通後の線条体の細胞変性の原因の一つであることが示唆された。

引用文献 (1) Wieloch, T., Prog. Brain Res. 63, 69-84, 1985. (2) Pulsinelli, W. A. and Brierley, J. B., Stroke 10, 267-272, 1979. (3) Fujimori, K. and Yamamoto, K., J. Chromatogr. 414, 167-173, 1987. (4) Tossman, U. and Ungerstedt, U., Acta.

Physiol. Scand. 128, 9-14, 1986. (5) Squire, L. R. and Davis, H. P., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 21, 323-356, 1981. (6) Yokoyama, T., Karube, T. and Iwata, N., J. Pharm. Pharmacol. 41, 32-36, 1988. (7) Johnston, J. P., Biochem. Pharmacol. 17, 1285-1297, 1968. (8) Knoll, J. and Magyar, K., Adv. Biochem. Psychopharmacol. 5, 393-407, 1972. (9) Braughler, J. M. and Hall, E. D., Free Radical Biol. Med. 6, 289-301, 1989.

論文審査の結果の要旨

本論文はラットに一時的な脳虚血を起こし、脳内神経伝達物質の動態を検討し、さらに血流再開後の細胞変性の原因についても検討したもので、薬学博士の学位を授与するに値するものである。