



Title	Differences in ischemia-induced accumulation of amino acids in the cat cortex
Author(s)	嶋田, 延光
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37705
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	嶋 田 延 光
博士の専攻分野 の 名 称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 9943 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 3 年 11 月 7 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Differences in ischemia-induced accumulation of amino acids in the cat cortex (脳虚血の実験的研究：大脳皮質における脳血流量と細胞外アミノ酸濃度の関係)
論文審査委員	(主査) 教授 早川 徹 (副査) 教授 西村 健 教授 田川 邦夫

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

近年、グルタミン酸などの興奮性神経伝達物質と虚血性神経細胞障害との関連が注目されている。本研究は、グルタミン酸をはじめとする各種アミノ酸の大脳皮質における細胞外濃度を微小透析法を用いて測定し、その脳虚血に伴う変動を明らかにするとともに、神経機能障害との関連を検討したものである。

[方 法]

笑気・ハローセン麻醉、調節呼吸下の成猫の聴皮質を開頭により露出した。先端に直径0.5 mm、長さ1.0 mmの透析膜をもつ微小透析管と白金・イリジウム電極を、1 mmの距離をおいて並置し、露出した皮質内に刺入した。微小透析管は人工髄液（Krebs-Ringer-bicarbonate液）で持続灌流し、10分間隔で採取した灌流液を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）を用いて12種類のアミノ酸〔グルタミン酸、アスパラギン酸、γ-アミノ酪酸（GABA）、タウリン、アラニン、セリン、アスパラギン、グルタミン、フェニールアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン〕を分離し、同定定量した。また白金・イリジウム電極を用い、皮質脳波及び聴覚誘発電位を連続記録するとともに、水素クリアランス法により脳血流量を間歇的に測定した。脳虚血は両側の総頸動脈及び椎骨動脈を頸部で露出し、永久結紮することにより作成した。一部の猫ではさらに高度の虚血を得るため両側浅頸動脈、肋骨頸動脈の結紮を追加した。

[結 果]

- 1) 虚血前の脳皮質血流量は $55.8 \pm 10.7 \text{ ml} / 100 \text{ g} / \text{min}$ (mean \pm SD; n=14) であり、上記動脈結紮により血流量は速やかに低下した。残留血流量は $0 - 43 \text{ ml} / 100 \text{ g} / \text{min}$ とかなりの個体差があり、結果的に軽度から高度の多様な脳虚血を作成できた。また 2 時間の虚血実験中、血流量はほぼ一定の値を維持していた。
- 2) 虚血に対する細胞外アミノ酸濃度の変化は 3 群に分類できた。
①神経伝達物質であるグルタミン酸、アスパラギン酸及び GABA の細胞外濃度は、皮質血流量が $20 \text{ ml} / 100 \text{ g} / \text{min}$ 以下の虚血例で上昇がみられ、細胞外濃度と脳血流量との間には明らかな閾値関係 (threshold-type relationship) が存在した。これら 3 種類の神経伝達物質の細胞外濃度の上昇は虚血 2 時間のあいだ持続し、1 時間以降は一定値を維持する傾向を示した。虚血 1 時間後、グルタミン酸、アスパラギン酸、GABA の細胞外濃度は、最も著明な例で各々正常値の 26.7, 9.5, 276.0 倍に増加した。
②非必須アミノ酸であるタウリン、アラニン、セリン、アスパラギン、グルタミンの細胞外濃度は、脳血流量低下に伴い各々 4.9, 5.6, 2.3, 2.0, 1.6 倍の軽度増加を示したが、明らかな血流量に対する閾値関係は認められなかった。
③必須アミノ酸であるフェニールアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンの細胞外濃度は、脳血流量低下に伴う有意な変化を示さなかった。
- 3) 皮質脳波及び聴覚誘発電位は、皮質血流量 $20 \text{ ml} / 100 \text{ min}$ 以下の虚血例で消失し、アミノ酸神経伝達物質の細胞外濃度の上昇と皮質機能障害発生との脳血流量に対する閾値がほぼ一致していた。

[総 括]

脳虚血に伴う各種アミノ酸の細胞外濃度の変動は、その種類により異なっていた。神経伝達物質アミノ酸は脳血流量に対して閾値をもち、 $20 \text{ ml} / 100 \text{ g} / \text{min}$ 以下で著明に上昇し、必須アミノ酸には変化がみられなかった。各アミノ酸の細胞膜を介する放出・取り込み機構の違いが、虚血時の細胞外濃度の変動に大きく影響していることが推測される。また神経伝達物質アミノ酸の細胞外濃度上昇と皮質機能障害が発生する脳血流量低下の閾値が一致していることは、シナプスにおける伝達物質の放出・取り込み機構の障害が脳虚血における皮質機能障害に関与していることを示唆するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は大脳皮質における細胞外アミノ酸濃度を Microdialysis 法を用いて測定し、その脳虚血に伴う変動及び神経機能障害との関係を検討したものである。その結果、細胞外アミノ酸濃度の脳血流量の低下に伴う変動は個々のアミノ酸で異なること、特に、神経伝達物質であるグルタミン酸、アスパラギン酸、GABA の細胞外濃度は脳血流量が $20 \text{ ml} / 100 \text{ g} / \text{min}$ 以下に低下すると著明に上昇し、脳血流量に対して明らかな閾値関係が存在することが判明した。さらにアミノ酸神経伝達物質の細胞外

濃度の上昇と皮質機能障害発生との脳血流量に対する閾値が一致していることも明らかになった。本論文は脳虚血の病態解明に重要な知見を加え、今後の治療法の開発に多くの示唆を与えるものであり、学位に値するものと考えられる。