



Title	Flow thresholds for extracellular purine catabolite elevation in cat focal ischemia
Author(s)	松本, 勝美
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38393
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 松本勝美
 博士の専攻分野の名称 博士（医学）
 学位記番号 第10486号
 学位授与年月日 平成4年12月16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 Flow thresholds for extracellular purine catabolite elevation in cat focal ischemia
 （局所脳虚血における細胞外プリン代謝産物の動態－脳血流量との関係－）
 論文審査委員 (主査) 教授 早川徹
 (副査) 教授 柳原武彦 教授 津本忠治

論文内容の要旨

[目的]

脳虚血ではエネルギー代謝障害が惹起され、アデノシン3リン酸(ATP)の代謝産物であるアデノシン1リン酸(AMP)と、アデノシン、イノシン、ヒポキサンチンなどのプリン代謝産物が細胞内で上昇する。これらは細胞外に放出され、その結果内因性アデノシンの著明な上昇を招く。アデノシンはアスパラギン酸やグルタミン酸などの興奮性アミノ酸の細胞外放出をコントロールすることや、細胞内へのカルシウムイオンの流入を阻害することにより脳虚血障害に重要な影響を与える。中大脳動脈閉塞による局所脳虚血ではその中心部と周辺部で虚血の程度が違い、細胞外アデノシンの上昇動態にも違いが生じることが予想される。本研究では中大脳動脈閉塞後の局所脳組織中の細胞外プリン代謝産物および興奮性アミノ酸の変動を検討し、その局所脳血流量低下との関連性を明らかにすることを目的とした。

[方法]

成猫14匹(2.8-4.8kg)を用い、ハロセン麻酔下に経眼窩的に中大脳動脈を露出し、閉塞用フックを設置した。Platinum/iridium電極とMicrodialysis Probeは両先端間1.5mmの間隔で配列し、ectosylvian gyrusおよびsigmoid gyrusに深さ1.5mmで挿入した。局所脳血流量は水素クリアランス法を用いて測定し、また同電極より脳波(ECG)の測定も行った。MicrodialysisはRinger液を用い2.0μl/minで灌流し、10分毎にサンプルを採取した。得られたサンプルは、2系統の高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて分離した。アミノ酸は、サンプルをO-phthaldialdehyde(OPA)と反応させ、Nucleosil C18(5μ)のカラム(60×4.0mm)および0.1M酢酸ナトリウム緩衝液(pH6.95)とメタノールの変量移動相(1.2ml/min)により分離後、Fluorescence detectorにて同定した。プリン代謝産物は、サンプルをNucleosil C18(5μ)のカラム(300×4mm)および10%メタノール混合10mMリン酸アンモニウム緩衝液(pH5.50)の移動相(1.2ml/min)で分離後、UV detectorにて定量した。

[成績]

プリン代謝産物およびグルタミン酸は中大脳動脈閉塞後、脳血流量が20ml/100g/min以下に低下すると著明な上昇を示した(アデノシン:6-76倍、グルタミン酸:5-23倍)。グルタミン酸の上昇は虚血後1時間でピークに達し以後長時間

上昇が続いたが、アデノシンの上昇は虚血後20分以内にピークに達し以後急速に低下した。ECOG も脳血流量が $20\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ 以下で amplitude の減少を認めた。アデノシンは脳血流量が $20-25\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ の間 (oligemia) でも 5-15倍の上昇を示したが、対照的にグルタミン酸は oligemia 領域では少なくとも虚血後1時間以内は上昇しなかった。さらに oligemia 領域でのアデノシンのグルタミン酸の放出に対する影響をみるため、虚血時間を15時間まで延長して観察すると、虚血後6時間ではアデノシンはコントロール値以下に低下し、逆にグルタミン酸は上昇を示した。上昇したグルタミン酸は15時間目には低下する傾向を示した。このような結果は ectosylvian gyrus と sigmoid gyrus で差異を認めなかった。

[総括]

アデノシンおよびグルタミン酸の上昇動態は局所脳虚血の中心領域（脳血流量 $20\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ 以下）と oligemia 領域（脳血流量 $20-25\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ ）で異なる。すなわち中心領域では虚血初期よりアデノシンおよびグルタミン酸の著明な上昇を認めたが、oligemia 領域では初期にはアデノシンのみ中等度の上昇を認め、その後アデノシンの低下とグルタミン酸の遅れた上昇を認めた。以上のメカニズムとして、アデノシンは中等度に上昇すると high affinity A₁ receptor を活性化しグルタミン酸の放出を抑制する一方、高濃度に上昇すると low affinity A₂ receptor をも活性化し、グルタミン酸の放出を促進することが考えられる。oligemia 領域では、当初中等度に上昇したアデノシンがグルタミン酸の上昇を抑制したが、アデノシンの上昇が一過性なためその抑制効果も一過性であったと推察される。

論文審査の結果の要旨

本研究は局所脳虚血において上昇する細胞外プリン代謝産物をグルタミン酸および局所脳血流量と同時に測定し、虚血の程度の違う部位において特にアデノシンがどのように変動するか検討したものである。その結果虚血後初期にはアデノシンとグルタミン酸が上昇する脳血流量の低下閾値に差があり、前者は $25\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ 以下後者は $20\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ 以下であることが明かとなった。またアデノシンの上昇は一過性であること、アデノシンが低下した後は脳血流量が $20-25\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ の領域でもグルタミン酸の上昇をきたすことが示された。この結果はアデノシンがグルタミン酸の放出を一時的に抑制し脳虚血後初期に内因性に神経細胞死を防ぐ役割があることを示唆し、脳虚血の病態の解明、治療薬の開発に貢献するものであり、学位を授与するに値すると思われる。