

Title	Restoration of Cerebrovascular CO <sub>2</sub> Responsivity by Glutamine Synthesis Inhibition in Hyperammonemic Rats
Author(s)	高橋, 英夫
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39639">https://hdl.handle.net/11094/39639</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	高 橋 英 夫
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 2 3 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 2 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	Restoration of Cerebrovascular CO <sub>2</sub> Responsivity by Glutamine Synthesis Inhibition in Hyperammonemic Rats (高アンモニア血症ラットに於ける, グルタミン合成阻害による脳血管CO <sub>2</sub> 反応性の回復)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 矢 生 人 (副査) 教 授 福 田 淳 教 授 早 川 徹

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【 目 的 】

高アンモニア血症は脳内グルタミン濃度を上昇させ、星状細胞の膨化を起こし、二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) に対する脳血流 (CBF) の反応性を抑制する。

Methionine sulfoximine (MSO) は星状細胞に豊富に存在するグルタミン合成酵素を抑制し、アンモニアにより引き起こされる脳内グルタミン濃度と水分量の増加を抑制する。グルタミン蓄積の抑制により、急性高アンモニア血症下の、異常な CBF の CO<sub>2</sub> 反応性が回復するという仮説を検証した。

#### 【 方法ならびに成績 】

ペントバルビタールで麻酔した Wistar ラットを、前処置 (蒸留水又は MSO150mg/kg) と投与薬剤 (酢酸ナトリウム又は酢酸アンモニウム) により四群に分ける。

酢酸ナトリウム投与群をコントロールとした。前処置は薬剤投与三時間前に行い、各薬剤は6時間持続静脈内投与した。

CBF はマイクロスフィアにより測定し、各群とも正常 CO<sub>2</sub> 血症下、高 CO<sub>2</sub> 血症下、低 CO<sub>2</sub> 血症下での CBF を測定し、更に局所脳血流 (間脳, 中脳, 脳幹, 小脳, 脊髄) の変化を観察した。

CBF 変化の CO<sub>2</sub> 特異性を評価するために、低血圧による血管拡張刺激に対する CBF 変化を観察した。

低浸透圧による脳浮腫 (2.5% ブドウ糖液静注) ラットを作成し同様に CBF の CO<sub>2</sub> 反応性の相違を観察した。

心拍数, 観血的動脈血圧, 動脈血ガス分析 (pH, Pco<sub>2</sub>, Po<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> 容量, ヘモグロビン濃度), 血漿浸透圧, 脳灌流圧を測定するために大槽より穿刺にて脳脊髄液圧も測定した。

#### 【 結 果 】

高 CO<sub>2</sub> 血症下での大脳 CBF (ml/分/100g 脳重量) (Mean ± SE) は、コントロール群では 113 ± 14 から 197 ± 9 へと増加したが、高アンモニア血症群では 107 ± 13 から 79 ± 10 と変化しなかった。MSO 前処置により高アンモニア血症群で CBF は 73 ± 8 から 141 ± 14 へと反応性が回復した (Fig 1)。

低CO<sub>2</sub>血症下での大脳CBFは、コントロール群では114 ± 11から88 ± 11へと減少したが、高アンモニア血症群では112 ± 13から142 ± 19へと奇異性増加を示した。

MSO前処置にてCO<sub>2</sub>反応性は十分回復しなかったが、CBFは80 ± 8と変化して、この奇異性増加は防止された。(Fig 3) MSO自体の作用として、コントロール群で高、低CO<sub>2</sub>血症ともに正常のCO<sub>2</sub>反応性に影響は与えなかった (Fig 1 & 2)。

またアンモニアによりもたらされた脳脊髄液圧の上昇はMSOにより防止された (Table 2 & 5)。

低血漿浸透圧により惹起された脳浮腫の条件下では、CBFの高CO<sub>2</sub>血症に対する反応性は減弱したが、低CO<sub>2</sub>血症に対する反応性は保たれた。この結果は高アンモニア血症下でのCO<sub>2</sub>反応性の変化とは異なった。

高アンモニア血症下の高CO<sub>2</sub>血症にすると動脈圧は有意に低下したが、同じ条件下で脱血による低血圧 (平均動脈圧: 108 ± 4から48 ± 2mmHg) に対してCBFに有意な変化は認めなかった、したがってCBFの反応性の変化はCO<sub>2</sub>に特異なものである。

高アンモニア血症時に於ける局所脳血流の変化は、脊髄以外の部位に於いて、高CO<sub>2</sub>血症下では大脳のCBFの変化と同様の傾向を示した。低CO<sub>2</sub>血症下では、間脳、中脳で奇異性増加を示し、MSOにて抑制された (Table 3 & 6)。

#### 【総括】

以上の結果より、高アンモニア血症下のCBFのCO<sub>2</sub>反応性の異常は、アンモニア自体に抛るというよりグルタミン蓄積に関連していると考えられる。

メカニズムとしては

(1)、脳浮腫と高い脳脊髄液圧による還流圧、血管抵抗等への影響 (2)、脳浮腫により膨化した細胞による血管への機械的圧迫 (3)、星状細胞への選択的影響 (グルタミン蓄積) の二次的な星状細胞機能への影響、即ち、(a) 細胞外のカリウムイオン、pHの調節異常 (b) 細胞内エネルギー代謝の変化が考えられる。

(4) グルタミン自身による、EDRFを介する直接的な血管反応性への影響の可能性も考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

肝不全に併発したり、それ以外の種々の原因による高アンモニア血症の患者に認められる意識障害、脳浮腫、脳循環の変化等の詳細な病態生理については不明な点が多い。本研究はラットを用い高アンモニア血症下での脳血流 (CBF) の二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) 反応性の変化、脳圧変化を観察すると共に、グルタミン合成酵素の阻害薬であるMethionine Sulfoximine (MSO) 投与が変化したCBFのCO<sub>2</sub>反応性に与える影響を検討したものである。その結果、高アンモニア血症下ではCBFのCO<sub>2</sub>反応性に異常を認め (CBFはHypercapniaで減少し、Hypocapniaで奇異性増加を示した)、MSOの投与によりこの反応性の異常の改善と、同時に脳圧の減少も認めた。

この知見は高アンモニア血症下での脳循環の変化、脳圧亢進が、Astrocyteでのグルタミン蓄積と関連している事を示している。

即ち、高アンモニア血症ではAstrocyteの機能不全がCBFの調節異常等を惹起している可能性を示唆しており、このラットモデルで研究をすすめることによりさらなる病態変化の理解と、臨床的により根本的な治療法の開発に多大な貢献をするものと考えられる。

以上により学位に値するものと考えられる。