



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Metabolic and hemodynamic behaviours in cerebral ischemia associated with development of the ischemic tolerance phenomenon                      |
| Author(s)    | 李, 驥耀   |
| Citation     | 大阪大学, 1997, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/40077">https://hdl.handle.net/11094/40077</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">大阪大学の博士論文について</a>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           | 李 驥 耀   |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)   |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 3 0 4 6 号   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 9 年 3 月 25 日   |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学研究科内科系専攻  |
| 学 位 論 文 名     | Metabolic and hemodynamic behaviours in cerebral ischemia associated with development of the ischemic tolerance phenomenon<br>(虚血耐性現象の発現機序に関する研究) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 柳 原 武 彦<br><br>(副査)<br>教 授 早 川 徹 教 授 堀 正 二  |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

虚血耐性現象は、先行する非致死的な虚血負荷により、続発する致死性虚血負荷による脳組織障害が軽減される現象で、1990年に北川らにより報告された。本研究では、虚血耐性現象の発現機序の解明の為、透過型近赤外分光法にて虚血中の脳内酸素代謝の変動を、CCDカメラと組み合わせた光ファイバー型レーザドプラ流速計顕微鏡にて虚血中の細動脈の血管反応性の変化を、対照群と虚血耐性誘導群とで比較検討した。

### 【方法】

雄性砂ネズミ（体重60～80 g）を対照群（S群）及び虚血耐性誘導群（T群）に分類し、両側総頸動脈閉塞5分間での以下の検討に供した。虚血耐性誘導群は、両側総頸動脈閉塞を2分間、1日及び2日前に施行し、対照群では同時間帯に偽手術のみ行った。

#### 1) 透過型近赤外分光法 (Near - Infrared Spectroscopy)

浅エーテル麻酔下に仰臥位に固定後、島津社製無侵襲酸素モニター (OM-100A) を用い、大脳正中部を透過した近赤外光の4波長 (690, 780, 805, 830nm) のスペクトル変化より、脳組織内酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化 Hb (deoxy-Hb)、総ヘモグロビン量 (HbT; 脳血液量に相当) 及びチトクロームオキシダーゼ (cyt. aa 3) の酸化還元状態の変化を算出し ( $\mu\text{mol/l} \cdot \text{DPF}$  で表示, DPF は光路長の補正因子を示す), 両群間 (各  $n = 7$ ) で比較した。また, oxy-Hb, deoxy-Hb, cyt. aa 3 の変化速度の比較のため, 最大変化の半分に達する為に要する時間 ( $t_{1/2}$ ) を両群間で比較した。

#### 2) CCD (Charge - coupled device) カメラと組み合わせた光ファイバー型レーザドプラ流速計顕微鏡 (fiber - optic - laser - Doppler anemometer microscope)

ペントバルビタール麻酔下に腹臥位に固定後、骨窓 (Cranial window) を作成し、顕微鏡下に右中大脳動脈流域の脳軟膜細動脈を同定した。麻酔覚醒後、虚血を導入し血流 (赤血球) 速度はドップラ法で、血管径の変化は CCD カメラを介した画像処理法にて、5分間の変化を連続的に同時評価し、両群間 (各  $n = 6$ ) で比較した。

1), 2) の実験とも、左大腿動脈に挿入した catheter を介して血圧の変動を同時にモニターした。

#### 3) 免疫組織化学法

1), 2) の検索後、各脳は血流再開7日後にアルコール酢酸固定し、パラフィン包埋後、微小管結合蛋白に対す

る Polyclonal 抗体を用いた免疫組織学的検索に供した。

#### 【成績】

(1) 虚血導入直後、両群ともに30秒以内に HbT の低下が完成した。また oxyHb の減少と deoxyHb の増加も急速に進行し約2.5分で完成し、以後5分後まで変化は無かった。両群共、Hb は完全脱酸素化されたと考えられた。各時点での脱酸素化の程度に両群間で差は無かったが、deoxyHb の  $t_{1/2}$  値は、耐性群で有意に延長していた (S 群  $13.5 \pm 4.0$  vs T 群  $22.0 \pm 7.5$  sec,  $P < 0.05$ )。cyt.aa 3 の還元化も急速に進行し両群とも約3分で完全還元されたと考えられたが、虚血30秒後 (S 群  $4.37 \pm 0.54$  vs T 群  $3.19 \pm 0.75 \mu\text{mol/l} \cdot \text{DPF}$ ,  $P < 0.01$ ) 及び1分後 (S 群  $5.32 \pm 0.76$  vs T 群  $4.18 \pm 0.90 \mu\text{mol/l} \cdot \text{DPF}$ ,  $P < 0.05$ ) では対照群より有意に還元化の程度が低かった。また  $t_{1/2}$  値も有意に虚血耐性群で延長していた (S 群  $11.6 \pm 4.3$  vs T 群  $23.8 \pm 5.7$  sec,  $P < 0.01$ )。

(2) 両群ともに、虚血導入直後の脳軟膜細動脈の血流はほぼゼロとなった。また、両群共に一過性の血管攣縮が観察された。最大血管攣縮の程度には両群間で差は無かったが、開始時点が虚血耐性群で有意に遅延した (S 群  $80.0 \pm 24.5$  vs T 群  $200.0 \pm 37.9$  sec,  $P < 0.01$ )。

(3) 虚血前及び虚血中の全身血圧は両群で差はなかった。

(4) 対照群 ( $n=13$ ) では、1) 2) 両実験後いずれにおいても血流再開7日後に海馬 CA1 領域等で広範な神経細胞死を認めた。虚血耐性群 ( $n=13$ ) では、神経細胞死の程度の軽減化を観察し、その軽減化の程度も1) 2) いずれの実験後も変わらなかった。

#### 【総括】

虚血耐性現象を誘導した砂ネズミでは、対照群と比較して、

(1) 虚血中の全身血圧に差は無く、また脳内血液量及び血流速度の低下、ヘモグロビンの脱酸素化とチトクロームオキシダーゼの還元化の程度より判定した脳組織への虚血侵襲の程度には差がないと考えられた。

(2) 脳内ヘモグロビンの完全脱酸素化及びチトクロームオキシダーゼの完全還元化への速度が有意に低下したことから、酸素代謝の改善化が想定された。

(3) 細動脈血管攣縮の最大変化には差はなかったが、最大攣縮の発生時点が遅延した。

以上より、虚血耐性現象誘導時には、脳組織の循環および代謝の両面の変化により、同一の虚血負荷に対する感受性が改善したことが原因であることが示された。

### 論文審査の結果の要旨

本研究では、虚血耐性現象の発現の機序解明のために、虚血中の脳内酸素代謝の変動を透過型近赤外分光法にて、脳細動脈の血管反応性の変化を CCD カメラと組み合わせた光ファイバー型レーザドブラ流計顕微鏡にて、対照群を虚血耐性誘導群とで比較検討した。虚血耐性誘導群では対照群に比し、脳組織内酸素の枯渇に要する時間が遅延し、また、虚血直後の脳細動脈一過性攣縮の発生も遅延したことが示された。

以上、本研究により虚血耐性現象の発現に際して、脳循環ならびに代謝の両面での変化が起こることが初めて明らかとなった。これらの結果は、脳虚血障害および虚血耐性現象の病態生理の解明のみならず、今後の虚血障害に対する新たな脳保護療法の開発に向けても大いに寄与しうると考えられ、学位に値すると考えられる。