

Title	The morphological and neurochemical effects of diffuse brain injury on rat central noradrenergic system
Author(s)	藤中, 俊之
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45274
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	藤 中 俊 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 18004 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 4 月 10 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	The morphological and neurochemical effects of diffuse brain injury on rat central noradrenergic system (ラットノルアドレナリン系中枢神経におけるびまん性脳損傷の形態的、神経化学的影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 吉 峰 俊 樹 (副査) 教 授 杉 本 壽 教 授 佐 古 田 三 郎

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

遷延性意識障害や活動性の低下は重症頭部外傷、とくにびまん性脳損傷患者にとって重大な問題である。ノルアドレナリン (NA) 系ニューロンは脳のほぼ全域に投射し、脳損傷後の活動性や意識レベルの変化と密接に関連していることが知られている。また、ノルエピネフリン (NE) の放出と代謝は脳損傷の種類や程度、部位により影響されることが、NE 投与により種々の局所脳損傷モデルで受傷後の機能回復が認められることが近年報告されている。びまん性脳損傷後の遷延性意識障害や活動性の低下にも同様に中枢 NA 系の変化が関与していると推察されるがその詳細はいまだ明らかではない。本研究ではラットびまん性脳損傷モデルを用いて、NA 系中枢神経に対してびまん性脳損傷の与える形態的、神経化学的影響について検討を行った。

【方法ならびに成績】

雄性 SD ラットに weight-drop device (重さ 450 g、1.5 m 自由落下) を用いて impact acceleration injury を与え、びまん性脳損傷モデルを作成した。外傷群ならびに対照群に対して 1、2、7、14、28、56 日の時点で灌流固定を行い、NA 系の中枢である青斑核を含む連続切片を作成した (n=4 for each time point)。Anti dopamine-β-hydroxylase (DBH) による免疫染色を行い、青斑核における NA ニューロン細胞体の断面積変化について画像解析ソフトを用いて解析した。また、外傷群ならびに対照群に対して 2、7、14、56 日の時点で断頭、脳摘出を行い HPLC-ED の手法を用いて脳組織中の NE とその代謝物質である 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) を測定した (n=6-10 for each time point)。NE 代謝は MHPG 値と NE 値の比率とし、両側大脳皮質について解析を行った。

受傷直後の死亡率は 19.5% であり中程度から重度の頭部外傷であった。脳挫傷や頭蓋骨骨折は認めず、anti-68kD-neurofilament による免疫染色では受傷後 1・2 日で典型的なびまん性軸索損傷の所見を認めた。青斑核における DBH 陽性ニューロンのサイズは受傷後 1 日で対照と比較して $111.2 \pm 3.58\%$ に増加し ($p < 0.05$)、7 日では $72.9 \pm 2.07\%$ へと著明に減少していた ($p < 0.01$)。14 日でも $82.4 \pm 3.71\%$ と減少していたが ($p < 0.01$)、28 日、56

日では対照とほぼ同等に回復していた。軸索は受傷後1、2日では腫脹し、7日で退縮した。NE 総量は実験期間を通じて減少は認めず、むしろ僅かに増加していた ($p < 0.05$)。一方、NE 代謝は受傷後2日では対照群と有意な差を認めなかったが、7日で $22.6 \pm 3.38\%$ と著明に低下し、14日、56日でも低値にとどまった ($p < 0.01$)。

【総括】

青斑核における NA ニューロン細胞体の腫大、退縮、回復の一連の形態変化は、びまん性脳損傷による軸索輸送の障害とその後の反応によって引き起こされると考えられた。NA ニューロンの形態は受傷後 28-56 日で回復したが大脳皮質での NE 代謝は受傷後 56 日でも低下しておりシナプス活動の低下や NA ニューロン投射経路の減少がその原因として考えられた。長期間にわたる NE 代謝の低下が、臨床で見られるびまん性脳損傷後の遷延性意識障害や活動性低下と関連していることが示唆され、さらなる検討がびまん性脳損傷患者の治療法の確立につながると考えられた。

論文審査の結果の要旨

ノルアドレナリン系ニューロンは脳のほぼ全域に投射し、脳損傷後の活動性や意識レベルの変化と密接に関連していることが知られている。本論文は、びまん性脳損傷モデルにおけるノルアドレナリン系ニューロンの形態的、神経化学的变化を検討し、びまん性脳損傷後のノルアドレナリン系ニューロンは形態的には損傷後 4-8 週間で回復するが、ノルエピネフリン代謝の低下は遷延することを明らかにした。びまん性脳損傷後のノルアドレナリン系ニューロンの変化について、形態的、神経化学的に長期にわたって検討した報告はこれまでにないものである。また、長期間にわたるノルエピネフリン代謝の低下が臨床で見られるびまん性脳損傷後の遷延性意識障害や活動性低下と関連していることが示唆され、今後のびまん性脳損傷の新しい治療法の開発にもつながる可能性が示されており、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。