



| | |
|--------------|---|
| Title | グルタメートによる脳の循環代謝調節に関する検討 |
| Author(s) | 広瀬, 慎一郎 |
| Citation | 大阪大学, 2009, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/49996 |
| 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

【3】

| | |
|------------|---|
| 氏名 | ひろ せ しん いち ろう 広 瀬 慎 一 郎 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (保健学) |
| 学位記番号 | 第 22807 号 |
| 学位授与年月日 | 平成21年3月24日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻 |
| 学位論文名 | グルタメートによる脳の循環代謝調節に関する検討 |
| 論文審査委員 | (主査) 教 授 井上 修 (副査) 教 授 大和谷 厚 教 授 村瀬 研也 |

論 文 内 容 の 要 旨

グルタミン酸は中枢神経系において主要な興奮性神経伝達物質であり、高次脳機能に重要な役割を果たしている。一方で細胞間液中の過剰なグルタミン酸は神経細胞障害作用を持つことが知られており、脳虚血や頭部外傷、様々な神経疾患に伴う神経細胞死などの原因と考えられている。またグリア細胞と神経細胞との代謝相関、特にグルタミン酸-グルタミンサイクルは、脳内のグルタミン酸濃度の恒常性を維持する機構として、極めて重要な役割を果たしている。本研究ではグリア細胞の選択的な代謝基質である $[^{14}\text{C}]$ 酢酸、神経細胞・グリア細胞共通の代謝基質である $[^{18}\text{F}]$ FDG、血流トレーサである $[^{14}\text{C}]$ JIMPを用いて興奮性アミノ酸による神経細胞死の過程およびグリア代謝抑制時における脳の循環代謝変化とグルタミン酸受容体との関連を解明することを目的とした。

NMDA受容体のアゴニストであるイボテン酸をラット片側線条体に注入し、 $[^{18}\text{F}]$ FDGおよび $[^{14}\text{C}]$ 酢酸の取り込みの変化を測定した。イボテン酸注入2時間後、注入側の線条体における $[^{18}\text{F}]$ FDGの取り込み亢進と違い $[^{14}\text{C}]$ 酢酸の取り込みは約40%の低下を認めた。モノカルボン酸トランスポーター-1の発現には変化が見られないことから、イボテン酸によりグリア細胞のTCAサイクル活性の抑制が生じたと考えられる。イボテン酸により誘発される $[^{18}\text{F}]$ FDGの取り込み亢進および $[^{14}\text{C}]$ 酢酸の取り込み低下は共にNMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801の前処置によってほぼ完全に抑制された。また、MK-801を前処置することで脳全体における $[^{14}\text{C}]$ 酢酸の取り込みは無処置の場合と比較して有意に増加することが判明した。以上の結果より

[¹⁴C]酢酸のグリア細胞への取り込みにNMDA受容体が重要な役割を果たしていることが示された。

グルタミン酸またはイボテン酸をラット片側線条体に注入し、[¹⁸F]FDGと[¹⁴C]IMPを併用したDual-tracer法により脳循環代謝を測定した。グルタミン酸注入1時間後、[¹⁸F]FDGの取り込みは対照側と比較して有意な変化は見られなかったが、[¹⁴C]IMPの取り込みは著明に低下し、血流-糖代謝間のde-couplingを認めた。さらにこの血流-糖代謝間のde-couplingに対するNMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801、またはAMPA-Kainate受容体のアンタゴニストであるNBQXの効果を検証した。各アンタゴニスト、または両者を併用してもグルタミン酸による血流-糖代謝間のde-couplingには影響を与えなかったことからイオンチャンネル型グルタミン酸受容体の関与はほとんどないことが示唆された。またイボテン酸注入1時間後においても著明な糖代謝の亢進と血流の低下が見られた。グルタミン酸やイボテン酸による神経細胞死の進行の初期段階において、血流-糖代謝間のde-couplingが生じることが明らかとなり、この循環-代謝の変化が神経細胞死に大きく関与していることが推定される。

またグリアの代謝抑制剤であるフルオロクエン酸をラット線条体に注入し、[¹⁸F]FDGおよび[¹⁴C]酢酸の取り込みを測定した。フルオロクエン酸のラット線条体注入4時間後、線条体および大脳皮質の大部分において[¹⁸F]FDGの取り込み（45分値）は著明に亢進した。一方、[¹⁸F]FDGの早期の取り込み（1分値）はほとんど変化しなかったことから、フルオロクエン酸による糖代謝の亢進は主にヘクソキナーゼによるリン酸化の過程の亢進であることが示された。またこの糖代謝の亢進はMK-801の前処置によりほぼ完全抑制された。一方、フルオロクエン酸により[¹⁴C]酢酸の取り込みは逆に著しく低下するが、その低下はMK-801によって抑制されなかった。グリア代謝抑制時に生じる糖代謝の亢進と[¹⁴C]酢酸の取り込みの低下は異なる機序によるものであることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

グルタミン酸は中枢神経系において主要な興奮性神経伝達物質であり、高次脳機能に重要な役割を果たしている。一方で細胞間液中の過剰なグルタミン酸は神経細胞障害作用を持つことが知られており、脳虚血や頭部外傷、様々な神経疾患に伴う神経細胞死などの原因と考えられている。またグリア細胞と神経細胞との代謝相関、特にグルタミン酸-グルタミンサイクルは、脳内のグルタミン酸濃度の恒常性を維持する機構として、極めて重要な役割を果たしている。本研究ではグリア細胞の選択的な代謝基質である[¹⁴C]酢酸、神経細胞・グリア細胞共通の代謝基質である[¹⁸F]FDG、血流トレーサである[¹⁴C]IMPを用いて興奮性アミノ酸による神経細胞死の過程およびグリア代謝抑制時における脳の循環代謝変化とグルタミン酸受容体との関連を解明することを目的とした。

NMDA受容体のアゴニストであるイボテン酸をラット片側線条体に注入し、[¹⁸F]FDGおよび[¹⁴C]酢酸の取り込みの変化を測定した。イボテン酸注入2時間後、注入側の線条体における[¹⁸F]FDGの取り込み亢進と違い[¹⁴C]酢酸の取り込みは約40%の低下を認めた。モノカルボン酸トランスポーター-1の発現には変化が見られないことから、イボテン酸によりグリア細胞のTCAサイクル活性の抑制が生じたと考えられる。イボテン酸により誘発される[¹⁸F]FDGの取り込み亢進および[¹⁴C]酢酸の取り込み低下は共にNMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801の前処置によってほぼ完全に抑制された。また、MK-801を前処置することで脳全体における[¹⁴C]酢酸の取り込みは無処置の場合と比較して有意に増加することが判明した。以上の結果より[¹⁴C]酢酸のグリア細胞への取り込みにNMDA受容体が重要な役割を果たしていることが示された。

グルタミン酸またはイボテン酸をラット片側線条体に注入し、[¹⁸F]FDGと[¹⁴C]IMPを併用したDual-tracer法により脳

循環代謝を測定した。グルタミン酸注入1時間後、[¹⁸F]FDGの取り込みは対照側と比較して有意な変化は見られなかったが、[¹⁴C]IMPの取り込みは著明に低下し、血流-糖代謝間のde-couplingを認めた。さらにこの血流-糖代謝間のde-couplingに対するNMDA受容体のアンタゴニストであるMK-801、またはAMPA-Kainate受容体のアンタゴニストであるNBQXの効果を検証した。各アンタゴニスト、または両者を併用してもグルタミン酸による血流-糖代謝間のde-couplingには影響を与えなかったことからイオンチャンネル型グルタミン酸受容体の関与はほとんどないことが示唆された。またイボテン酸注入1時間後においても著明な糖代謝の亢進と血流の低下が見られた。グルタミン酸やイボテン酸による神経細胞死の進行の初期段階において、血流-糖代謝間のde-couplingが生じることが明らかとなり、この循環-代謝の変化が神経細胞死に大きく関与していることが推定される。

またグリアの代謝抑制剤であるフルオロクエン酸をラット線条体に注入し、[¹⁸F]FDGおよび[¹⁴C]酢酸の取り込みを測定した。フルオロクエン酸のラット線条体注入4時間後、線条体および大脳皮質の大部分において[¹⁸F]FDGの取り込み（45分値）は著明に亢進した。一方、[¹⁸F]FDGの早期の取り込み（1分値）はほとんど変化しなかったことから、フルオロクエン酸による糖代謝の亢進は主にヘクソキナーゼによるリン酸化の過程の亢進であることが示された。またこの糖代謝の亢進はMK-801の前処置によりほぼ完全抑制された。一方、フルオロクエン酸により[¹⁴C]酢酸の取り込みは逆に著しく低下するが、その低下はMK-801によって抑制されなかった。グリア代謝抑制時に生じる糖代謝の亢進と[¹⁴C]酢酸の取り込みの低下は異なる機序によるものであることが示唆された。

以上の研究成果ならびに博士論文は、学位(保健学)を授与するのに十分に値すると考えられる。