

(論文内容の要旨)

脳梗塞などの脳循環疾患において、その病態は、脳血流量(CBF)、脳酸素摂取率(OEF)、脳酸素代謝率(CMRO<sub>2</sub>)などの脳循環代謝パラメータの変化と密接に関連している。そのため、<sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> ガスを用いた核医学イメージング法(PET)によるOEF、CMRO<sub>2</sub>の定量測定法が開発され、脳循環疾患の診断、治療方針の決定、予後予測などにおいて、その臨床上的有用性が高く評価されている。しかし、実施準備に時間を要することや治療の緊急性などの観点から、臨床において、本法を脳循環疾患発症後の急性期に適用することは難しく、発症後急性期での脳循環代謝状態の変化についてはほとんど検討されていない。脳循環疾患発症後の急性期での脳循環代謝状態を検討するためには、動物を用いた基礎検討の必要性が認識されているが、ラットなどの小動物への<sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> ガスの吸入法の適用は手技上困難であり、PETによる小動物でのOEF、CMRO<sub>2</sub>の局所定量測定はこれまで行われていなかった。そこで申請者は、静脈内投与型<sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> 剤の開発と、それを用いた小動物でのOEF、CMRO<sub>2</sub> 定量測定法を構築し、脳卒中発症後急性期の脳循環代謝機能の障害を明らかにすることを計画した。

静脈内投与型<sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> 剤の開発にあたり、PET 測定可能な放射能濃度のものを得るために、効率的なガス交換の実現が可能な人工肺に着目した。すなわち、小動物用小型人工肺と血液リザーバをチューブを用いて輪状に繋いで閉鎖系とし、この系内に蠕動ポンプを用いて血液を循環させるとともに人工肺部にサイクロトロンにより合成した<sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> ガスを導入することで、PET イメージングに必要な放射能を有する静脈内投与可能な<sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> 剤を得た。

そこで、この静脈内投与型<sup>15</sup>O-O<sub>2</sub> 剤を用いたOEF、CMRO<sub>2</sub> 測定の有効性を調べるため、正常ラットに本剤を静脈内投与し、頭部のPET 撮像を行うと同時に、カニューレを用いて大腿動脈採血を行い、動脈血中の時間放射能曲線(入力関数)を得た。また、OEF、CMRO<sub>2</sub> の定量解析に必須のCBFの測定は、検討の結果、最も定量性に優れる<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>Oを用いるPET法により行った。血液と脳組織とにコンパートメントを設定した2コンパートメントモデルにより、動脈血中の代謝物の割合や、イメージング時点とカニューレによる大腿動脈採血時点との時間差などを補正した動的解析法を開発し、全脳OEF、CMRO<sub>2</sub>の定量を行った。その結果、直接採血法により動静脈血液中酸素分圧較差を計測することにより算出した全脳OEF、CMRO<sub>2</sub>の値と一致し、本法の有効性を示した。

さらに、脳循環疾患モデルでの静脈内投与型  $^{15}\text{O-O}_2$  剤を用いる PET 法 ( $^{15}\text{O-O}_2$ -PET 法) の有効性を調べるため、栓子法により右中大脳動脈 (MCA) 永久閉塞モデルラットを複製し、閉塞早期および後期に  $^{15}\text{O-O}_2$ -PET 撮像実験を行った。その結果、閉塞半球である右脳は閉塞早期において CBF 低下と代償的な OEF 上昇を示し、 $\text{CMRO}_2$  低下は軽度であることを認めた。一方、閉塞後期の右脳では、閉塞早期の右脳と比べ、有意な CBF 低下を示すとともに OEF の代償的上昇は消失し、 $\text{CMRO}_2$  も有意に低下することを認めた。また、対側半球である左脳の  $\text{CMRO}_2$  は閉塞早期、後期で変化せず、外科的手法により求めた正常値と同等であった。以上の結果より、 $^{15}\text{O-O}_2$ -PET 法が脳循環障害下でのラット脳局所酸素代謝のインビボ定量化に有効であることを示した。

高血圧は疫学的に脳卒中と関連が強く、高血圧と脳卒中罹患率・死亡率との間には正の相関があることが知られている。しかし、高血圧が脳卒中発症後急性期の脳循環代謝機能障害に及ぼす影響については明らかではない。そこで、ヒトの本態性高血圧のモデル動物として汎用されている自然発症高血圧ラット (SHR) を用い、 $^{15}\text{O-O}_2$ -PET 法により右 MCA 閉塞 1 時間後の脳循環代謝状態を調べた。その結果、SHR では、対照の正常血圧ラットと比べて、障害半球だけでなく対側半球においても CBF が低下していたことから、脳灌流圧の低下を血管拡張で代償し、CBF を維持する脳循環の自動調節能が低下していることが示された。また、CBF 低下に伴い両半球で OEF の代償的上昇を認め、対側半球の  $\text{CMRO}_2$  は保持されたが障害半球の  $\text{CMRO}_2$  は大きく低下しており、正常血圧ラットの障害半球の値と比べても小さい傾向を示した。以上の結果より、脳卒中発症後急性期の脳循環代謝機能障害が高血圧により増悪し、高血圧が脳卒中の発症だけでなく発症後の脳循環代謝機能障害の進行にも影響を及ぼすことが示された。

以上本研究において、静脈内投与可能な  $^{15}\text{O-O}_2$  剤を開発し、従来不可能であった小動物での OEF、 $\text{CMRO}_2$  の非侵襲的局所定量測定法を構築するとともに、それを用いて高血圧が脳卒中発症後急性期の脳循環代謝機能障害に関与することを明らかにした。これらの知見は、今後の脳循環疾患の急性期における病態解明および治療法開発に有効な情報を提供するものと考えられる。

## (論文審査の結果の要旨)

$^{15}\text{O}-\text{O}_2$  ガスを用いた核医学イメージング法 (PET) による脳酸素摂取率 (OEF)、脳酸素代謝率 ( $\text{CMRO}_2$ ) の定量測定法が開発され、脳循環疾患の診断、治療方針の決定、予後予測などにおける有用性が高く評価されている。しかし、実施準備に時間を要することや治療の緊急性などから、脳循環疾患発症後の急性期に本法を適用することは難しく、発症後急性期での脳循環代謝状態の変化についてはほとんど検討されていない。そこで、脳循環疾患発症後の急性期での脳循環代謝状態を明らかにするためには動物を用いた検討が有効であるが、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$  ガス吸入法の小動物への適用は手技上困難であり、PET による小動物での OEF、 $\text{CMRO}_2$  の局所定量測定はこれまで行われていなかった。そこで本論文は、静脈内投与型  $^{15}\text{O}-\text{O}_2$  剤の開発と、それを用いた小動物での OEF、 $\text{CMRO}_2$  定量法を構築し、脳卒中発症後急性期の脳循環代謝機能の障害を明らかにすることを計画したものである。

著者は、先ず、PET 測定可能な放射能濃度を得るためにガス交換が効率的である人工肺に着目して、小動物用小型人工肺と血液リザーバをチューブで繋いで閉鎖系とし、この系内に蠕動ポンプを用いて血液を循環させるとともに、人工肺部にサイクロトロンにより合成した  $^{15}\text{O}-\text{O}_2$  ガスを導入することで、PET イメージングに必要な放射エネルギーを有する、静脈内投与型  $^{15}\text{O}-\text{O}_2$  剤を開発した。さらに、本剤を正常ラットに投与し、頭部の PET 撮像を行うと同時に、動脈採血を行い、動脈血中の時間放射能曲線を得、血液と脳組織とにコンパートメントを設定した 2 コンパートメントモデルにより、動脈血中の代謝物の割合、イメージング時点とカニューレによる採血時点との時間差などを補正した動的解析法を開発し、全脳 OEF、 $\text{CMRO}_2$  の定量を行った。その結果、得られた値は侵襲的な頭蓋内採血に基づく直接測定法により求めた値と一致し、本法が OEF、 $\text{CMRO}_2$  測定に有効であることを明らかとした。

そこで、今回開発した静脈内投与型  $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ -PET 法を用いて、脳循環疾患モデルである右中大脳動脈 (MCA) 永久閉塞ラットでの局所酸素代謝を測定した。その結果、閉塞半球である右脳は閉塞早期において CBF 低下と代償的な OEF 上昇を示し、 $\text{CMRO}_2$  低下は軽度であることを認めた。一方、閉塞後期の右脳では、閉塞早期の右脳と比べ、有意な CBF 低下を示すとともに OEF の代償的上昇は消失し、 $\text{CMRO}_2$  も有意に低下することを見出した。

さらに、高血圧が脳卒中発症後急性期の脳循環代謝機能障害に及ぼす影響について検討するために、自然発症高血圧ラット (SHR) を用い、静脈内投与型  $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ -PET 法により右中大脳動脈閉塞 1 時間後の脳循環代謝状態を調べた。その結果、SHR では、対照の正常血圧ラットと比べて、障害半球だけでなく正常半球においても CBF が低下しており、脳灌流圧の低下を血管拡張で代償して CBF を維持する脳循環の自動調節機能が低下していることを認めた。また、CBF 低下に伴い両半球で OEF の代償的上昇が見られ、正常半球の  $\text{CMRO}_2$  は保持されたが障害半球の  $\text{CMRO}_2$  は大きく低下しており、正常血圧ラットの障害半球の値と比べても小さい傾向を示した。以上の結果より、脳卒

中発症後急性期の脳循環代謝機能障害が高血圧により増悪し、高血圧が脳卒中の発症だけでなく発症後の脳循環代謝機能障害の進行にも影響を及ぼすことを見出した。

以上本研究は、静脈内投与可能な<sup>15</sup>O- $O_2$ 剤を開発し、従来不可能であった小動物でのOEF、CMRO<sub>2</sub>の非侵襲的局所定量測定法を構築するとともに、それを用いて高血圧が脳卒中発症後急性期の脳循環代謝機能障害に関与することを明らかにしたものであり、これらの知見は、今後の脳循環疾患の急性期病態解明および治療法開発に有効な情報を提供するものと評価される。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。  
更に、平成20年11月4日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。