

氏 名	はやし 林 たく や 拓 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2530 号
学位授与の日付	平 成 14 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Neuronal nitric oxide has a role as a perfusion regulator and a synaptic modulator in cerebellum but not in neocortex during somatosensory stimulation.-An animal PET study. (神経由来一酸化窒素は小脳での血流調節と神経活動の修飾にかかわるが、 大脳皮質では関与しない—動物用 PET による研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 金 子 武 嗣 教 授 橋 本 信 夫 教 授 柴 崎 浩

論 文 内 容 の 要 旨

一般に脳局所神経活動と脳血流は平行して変動し、神経血管結合 (neurovascular coupling) と呼ばれる。神経活動維持には多くのエネルギーを必要とし、エネルギー代謝量は神経活動量を示す指標と考えられている。多くの動物やヒトの脳機能賦活時に脳ブドウ糖代謝や脳血流の増加が示されてきたが、どのように局所脳血流がコントロールされるか充分解明されていない。

一酸化窒素 (NO) は強力な血管拡張因子で、脳内神経細胞にその合成酵素があるので、神経性血流コントロールの仲介因子と想定されてきたが、まだ充分解明されていない。申請者らは神経由来 NO の neurovascular coupling 仲介因子としての作用を検証するため、ネコで体性感覚刺激を用いて脳賦活を行い、動物用 positron emission tomography (PET) で脳血流・ブドウ糖代謝を測定し、神経選択性一酸化窒素合成酵素 (nNOS) 阻害剤投与下で、局所脳血流コントロール阻害 (uncoupling) が生じるかどうかを検討した。

体重約 3.3kg のネコを使用し、 α クロラロースとガラミン持続静注を用い維持麻酔下で実験を行った。実験 1 で片側前足電気刺激による体性感覚賦活時と安静時の脳血流・ブドウ糖代謝を測定した。実験 2 では、nNOS 阻害剤 (7-nitroindazole: 7-NI, 40mg/kg, 腹腔内投与) 投与前後に体性感覚賦活時の脳血流・ブドウ糖代謝を測定し、溶媒のみ投与時と比較した。解析はすべての脳血流・ブドウ糖代謝画像につき、解剖学的位置補正をおこない、従来法である関心領域設定 (regions of interest, ROI 法) と voxel 単位での t 検定を行う方法 (voxel-based method, VBM) により検討した。カップリングの有無は、ROI 法では実験 1, 2 の各条件下で脳血流・ブドウ糖代謝比の差の検証を行い、脳血流が相対的に低下した場合を uncoupling, VBM では各条件下での脳血流とブドウ糖代謝について、その変化量の交互作用の有無を検証し、脳血流変化が相対的に少ない部位を uncoupling として同定した。その結果、実験 1 では体性感覚賦活時、対側一次体性感覚野と同側小脳皮質で脳血流・ブドウ糖代謝が同様に各 7%, 8% の亢進を示した。実験 2 の 7-NI 投与下では、賦活部位の同側小脳で脳血流低下とブドウ糖代謝の亢進を認め、uncoupling が生じたが、対側大脳皮質体性感覚野では血流・ブドウ糖代謝の変化はまったく見られなかった。また 7-NI 投与で全脳血流が約 20% 低下した。

これら結果は神経性 NO が小脳で脳血流調節と神経活動の修飾因子として働くことを示唆する。これは過去の文献にも合致するが、レーザードップラー脳血流計などによる局所でのみの検討と異なり、PET では大脳、小脳すべてを含んだ形で検討できるため、脳の局所特異的な神経性 NO の機能の違いを明らかにすることができた。また大脳皮質の NO のカップリングにおける役割は従来議論のあるところであったが、今回の検討ですくなくとも小脳ほどの機能を持たないことが示された。また nNOS 阻害時の全脳血流低下については、脳局所の nNOS 含有神経細胞への作用よりも、最近明らかにされた内頸動脈など中動脈系に存在する nNOS に作用して全脳血流低下が生じたと想定される。

以上のことより、神経由来 NO が小脳での局所脳血流調節と神経活動の修飾を行い neurovascular coupling に深く関与

するが、大脳皮質での関与は少ないことが示された。

論文審査の結果の要旨

脳血流は局所神経活動と相関して変化する。この現象は神経血管結合と呼ばれ、近年著しく発展した神経画像による局所高次脳機能研究の基盤となっている。しかし、局所脳血流がいかに調節されているかは、まだ充分解明されていない。

一酸化窒素（NO）は強力な血管拡張因子であり、その合成酵素をもつ神経細胞が脳内に存在することから血流調節因子の候補とされてきたが、多くの動物実験にも拘わらず一定の結論が出ていない。申請者らは神経性 NO の血流調節因子としての機能を検証するため、麻酔下のネコで体性感覚刺激を行い、神経性 NO 合成酵素阻害剤の投与により脳血流と代謝の解離が生じるかどうかを検討した。脳血流・ブドウ糖代謝の測定は動物用 PET により定量的に行い、各画像の位置補正と脳解剖標準化の後に voxel 毎の解析を行った。その結果、単純な一側前足体性感覚刺激により対側大脳皮質体性感覚野と同側の小脳皮質において賦活をみとめたが、神経性 NO 阻害剤投与下では、同側小脳で糖代謝の亢進と相対的な血流減少が見られ脳血流・代謝の解離が生じた。一方、対側皮質体性感覚野ではいずれも変化がなかった。

以上より、神経性 NO は小脳で脳血流調節と神経活動の修飾因子として働くが大脳皮質ではその機能を持たないことが示され脳内の部位による機能差の存在を示唆した。本研究は神経血管結合の調節機構の解明に貢献し、脳機能障害の画像診断に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は平成14年8月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。