

氏 名	勝 見 幸 則
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2199 号
学位授与の日付	平 成 12 年 3 月 23 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	Cholinergic projection from the basal forebrain and cerebral cortical glucose metabolism in rats. An animal positron emission tomography study. (ラットにおける前脳基底核から大脳皮質へのコリン作動性線維の投射と大脳皮質ブドウ糖代謝の関係について—動物用ポジトロン断層法を用いた研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 金 子 武 嗣 教 授 清 野 裕 教 授 柴 崎 浩

論 文 内 容 の 要 旨

(目的) ラットの一侧前脳基底部大細胞核障害モデルにおいて、同側大脳皮質でのブドウ糖代謝率が急性期にコリンアセチルトランスフェラーゼ活性の低下とともに低下する。前脳基底部大細胞核のコリン作動性神経は大脳皮質神経細胞を興奮させ、大脳皮質におけるブドウ糖代謝を調節していると考えられている。低下した皮質糖代謝は時間経過とともに回復するが、この回復機序には内因性コリン作動性ニューロンや反対側の前脳基底部大細胞核の役割が指摘されている。本研究では、動物用高解像度ポジトロン CT を用い反対側の前脳基底部大細胞核が皮質の糖代謝の回復に関与しているかどうか、また、両側前脳基底部大細胞核障害時の皮質糖代謝の回復にコリン作動性神経が関与しているかについて検討した。

(方法) 実験動物はラットを用いた。研究(1)では全例片側の前脳基底部大細胞核をイボテン酸にて破壊し、それらに対し4週間後に反対側をイボテン酸にて破壊した群とリン酸バッファー液を注入した群の2群に分けた。2回目の手術後より3日目および4週目にフッ素 18 標識デオキシグルコースを静注後より、ポジトロン CT 撮像並びに動脈採血を施行した。得られた測定画像から前頭葉関心領域内の経時的な放射能活性を得るとともに動脈血より血中の放射能活性を経時的に測定した。これらのデータより Patlak 法を用い両側前頭葉ブドウ糖代謝率を計算した。研究(2)では両側の前脳基底部大細胞核を破壊し、3日後および3ヶ月後の前頭葉のブドウ糖代謝率を求めるとともに各ポジトロン CT 撮像後断頭し、生化学的に前頭葉のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性値を測定した。シャム群として両側前脳基底部大細胞核にリン酸バッファー液を注入した群を用いた。

(結果) 研究(1)(i) 2回目の手術にてイボテン酸、リン酸バッファー液を注入した群とも3日目、4週目ともブドウ糖代謝率に左右差はなかった。(ii) 3日目の時点ではブドウ糖代謝率はイボテン酸を注入した群が、リン酸バッファー液を注入した群に比し有意に低下していた。(iii) 4週後ではイボテン酸を注入した群とリン酸バッファー液を注入した群の間にはブドウ糖代謝率の有意差を認めなかった。研究(2) 両側破壊の前頭葉のブドウ糖代謝率は3ヶ月後に正常域に回復したが、前頭葉のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性値は回復を示さなかった。(結論) 一侧前脳基底部大細胞核破壊後、それに伴って低下した前頭葉皮質糖代謝が回復したと考えられる時点で、反対側前脳基底部大細胞核を破壊すると、両側の前頭葉皮質糖代謝が有意に低下した。このことは最初の破壊により回復した皮質糖代謝は反対側前脳基底部大細胞核の影響を強く受けていたことを示唆する。ラットにおいて前脳基底部大細胞核より皮質への交差線維がわずかに存在するので、それらが代償している可能性が考えられる。また、両側前脳基底部大細胞核破壊においては皮質コリンアセチルトランスフェラーゼ活性値の回復なしに皮質糖代謝は回復することを示している。これらの結果より反対側の非コリン作動性線維の働きも重要と考えられた。前脳基底部コリン作動性神経の障害はアルツハイマー病をはじめとする様々な痴呆疾患で認められるため、前脳基底部大細胞核の障害により引き起こされる大脳皮質糖代謝低下の回復のメカニズムの研究は、それらの治療に関して

重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は動物用ポジトロン断層法を用い、ラットの前脳基底部大細胞核 (NBM) 障害モデルにおいて、急性期に低下した大脳皮質でのブドウ糖代謝率 (CMRglucose) の回復の機序を解明することを目的とした研究である。前脳基底部コリン作動性神経の障害はアルツハイマー病をはじめとする様々な痴呆疾患で認められる。研究 1 では一側 NBM 破壊時に低下した同側大脳皮質 CMRglucose の回復に対する反対側 NBM の関与を、また、研究 2 では両側 NBM 破壊時に低下した大脳皮質 CMRglucose の回復に対するコリン作動性神経の影響について検討したものである。研究 1 では、一側 NBM 破壊に伴って低下した前頭葉 CMRglucose が回復したと考えられる時点で、反対側 NBM を破壊すると、両側の前頭葉 CMRglucose が有意に低下した。このことは最初の破壊により回復した前頭葉 CMRglucose は反対側 NBM の影響を強く受けていたことを示唆する。また、研究 2 においては両側 NBM 破壊で、大脳皮質コリンアセチルトランスフェラーゼ活性値の回復はないにもかかわらず、前頭葉 CMRglucose は回復しており、コリン作動性神経の関与は少ないことが示唆された。

以上の研究は、NBM の障害により低下した大脳皮質 CMRglucose 回復のメカニズムの解明に寄与するところが大きい。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 12 年 1 月 25 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。