

氏 名 (本 籍) かね 金 だ 田 なむ 尚 たけ 武

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 4 0 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 1 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 專 門 課 程 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
(博 士 課 程) 産 科 婦 人 科 学 專 攻

学 位 論 文 題 目 Histochemical studies on the senescent
diencephalon
老 化 間 腦 の 組 織 化 学 的 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 九 嶋 勝 司 教 授 諏 訪 紀 夫
教 授 笹 野 伸 昭

論 文 内 容 要 旨

従来、女性の間脳下垂体卵巣系の老化は卵巣からはじまると考えられて来た。然るに神尾らの老化ラットと成熟ラット間の卵巣交換実験でも老化卵巣必ずしも老化してない事が実証された。それ故性器系の老化では間脳が率先して老化していく可能性が大きいと考えられる。他方、老化所見としては従来血管硬化が重要視されて来たが、初老期間脳では血管硬化など殆んど認められない。仍て著者は間脳における老化は何によつて表現し得るかを求めて以下の実験を行つた。

実 験 材 料 と 方 法

材料はWistar系ラットを用い、生後1~2カ月の幼若群、6~18カ月の成熟群、24カ月以上で脂肪垢を調べ性周期の消失した初老群にわけ、間脳に於けるエネルギー代謝・呼吸代謝を知る目的でクエン酸サイクルに関連したコハク酸脱水素酵素・乳酸脱水素酵素及びNAD Diaphorase、呼吸酵素のチトクローム酸化酵素、更に五炭糖形成に関連するグルコース6磷酸脱水素酵素について各々Nachlas (1957)、同(1958) Becker & Novikoff (1960)、Burstone (1960)、Nachlas (1958)、の方法を用い、組織の酸化還元作用に重要な意義を有し又投与銅塩によつて賦活されるといわれる間脳の銅の加令変化を岡本・宇多村法で、また間脳の神経機能及び蛋白代謝の一部をうかがい知る目的で核酸をKurnickのメチールグリーンピロニン法を用い比較検討した。

実 験 成 績

コハク酸脱水素酵素・チトクローム酸化酵素で視索上核・室旁核に於て加令とともに僅かに活性の高まる傾向を認めた以外とくに老化所見とすべきものは認められなかつた。グルコース6磷酸脱水素酵素については老化群では成熟群よりも視床及び視索上核に於て僅かに活性低下を示し、海馬の透明層では老化群でやゝ活性が高まつていた。乳酸脱水素酵素・NAD Diaphoraseについては幼若群と比べ成熟・老化群で視索上核・室旁核で活性が増したが後2者間に著差は認めなかつた。ラット脳の銅は脳室周囲層、側脳室内側の海馬采、手綱核に沈着が認められたが脳室周囲層では老化ラットに中等度乃至高度の沈着を認め、成熟ラットに軽度~中等度の沈着を認めたが生後180~210日の成熟ラットでは極めて軽度の沈着しか認められず幼若群では全く認められなかつた。海馬采では老化群には軽度から中等度の沈着、成熟群では軽度の沈着があつたが幼若群では全く認められなかつた。手綱核では老化及び成熟群に極めて軽度から軽度の銅沈着があつたが幼若群では認められなかつた。間脳の細胞核に於てDNAを示すメチールグリーン染色性はほぼ同様であり加令による差異は認め難かつた。又細胞質RNAを示すピロニン染色性は大脳皮質・海馬・室旁核・視索上核で強く、視床・視床下部の細胞がこれに続いて強かつた。大脳

皮質・海馬では老化とともにピロニン染色性が僅かに減少し、視床及び視床下部でも老化群での減少を認めた。反対に室旁核・視索上核では加齢とともにピロニン染色性が増加した。

考 案

性腺系老化が原発する間脳には老化によつて如何なる変化が起るかを見た訳であるが細胞質RNA及びグルコース6磷酸脱水素酵素活性の減少を認め核酸合成の変化が存在することは明らかである。これは老化間脳に於てRNAが減少するという矢島が化学的に定量した成績とも一致する。笹野は老化間脳で酸素消費量が高まつている事を認めているが視索上核・室旁核でコハク酸脱水素酵素・チトクローム酸化酵素の活性がやゝ高まつていることはそれと関連があるのかも知れない。初老期に入ると視索上核・室旁核のRNAが増加している事は更年期にゴナドトロピンの分泌が亢進している事と関係があるものと考えられる。一方銅が染色される脳室周囲層はチトクローム酸化酵素活性の殆んど無い部分であり、この銅と組織呼吸との関係はないものと思われる。従て、老化間脳で何故に銅が増量するかと言う事については更に今後の検討が必要である。Holbrookによれば含銅食飼で血清銅濃度は変動するが脳銅濃度は変動せず銅塩静注で脳銅が増えると言っている。Harmanは老化に伴い血清銅濃度が増加している事を報告しており、これが長い間に間脳銅増加を来し核酸の合成に影響を与えることも推測される。著者は以上間脳老化所見を指標として老化阻止物質の開発を邁めつつある。

結 語

性腺系のうちで最も早く老化がはじまると推定される間脳の老化変化を知るために初老期ラット間脳の酵素群・銅・核酸などについて組織化学的に検索し以下の成績を得た。

1. 初老期間脳でグルコース6磷酸脱水素酵素の軽い活性低下と視索上核・室旁核でのコハク酸脱水素酵素・チトクローム酸化酵素の軽い活性上昇を認めた以外著明な酵素活性の変化は認められなかつた。
2. 加齢に伴い第3脳室周囲層、海馬采、手樹核に銅の沈着が高まつた。
3. 老化間脳細胞質RNAの減少と視索上核・室旁核でのRNAの増加を認めた。

審 査 結 果 の 要 旨

著者の属する教室では性中枢を含む間脳の老化とその阻止法について研究して来たが、老化判定基準の決定に問題があるので、著者は間脳老化を研究するために使用し得るような組織所見を求めて、この研究がなされている。なお、一般には老化所見として、血管の老化すなわち血管硬化がとりあげられて来たが、初老期の間脳では血管硬化を認められることはない。また、著者の属する教室で採用して来た、アクリジン・オレンジ染色によつて発色する二次蛍光観察法には、観察中に退色して行く欠点などもあるので、著者の研究が必要となつたものである。

ラットを、生後1~2カ月の幼若群、6~18カ月の成熟群、24カ月以上で脂脂肪に性周期のなくなつたものを老化群とし、それぞれの間脳につき組織化学的検索を行つている。その成果は次の如くである。

1) コハク酸脱水素酵素を Nachlas 法、チトクローム酸化酵素を Burstone 法で検索したが視索上核・室旁核において加齢とともに僅かに活性の高まる傾向を認めたが、求める老化所見とすべきものは得られなかつた。

2) グルコース6磷酸脱水素酵素を Nachlas 法で検索した成績では、老化群の視床および視索上核で僅かに活性低下、海馬透明層では活性がやや高まつていた。

3) 乳酸脱水素酵素を Nachlas 法、NAD-Diaphorase を Becker らの法で検索したが、老化群の視索上核・室旁核で活性増加を認めたが、老化と成熟との間に差異がなかつた。

4) 銅を岡本一字多本法で染色をするに、脳室周囲層で老化群の方が銅沈着度が強かつた。幼若群では全く沈着がなかつた。

5) 核酸を Kurnick のメチルグリーンピロニン法で染色した。間脳細胞の DNA には加齢による差異はなかつたが、老化群の RNA は視床および視床下部において減少した。なお老化群 RNA は海馬でも僅かながら減少した。反対に室旁核・視索上核などでは加齢とともに RNA が増加するのを認めた。

以上、間脳の銅および RNA の検索により老化程度を判定することが可能であることを示したものであり、学位授与に値するものと判定した。