

氏名(本籍)	上 <sup>うえ</sup> 之 <sup>の</sup> 原 <sup>はら</sup> 広 <sup>ひろ</sup> 司 <sup>し</sup>
学位の種類	医学博士
学位記番号	医第 2084 号
学位授与年月日	平成元年 2 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最終学歴	昭和 57 年 3 月 東北大学医学部医学科卒業
学位論文題目	実験的脳虚血の脂質過酸化と脳エネルギー代謝及び脳浮腫 —Mannitol, vitamin E, glucocorticoidの脳保護作用—
論文審査委員	(主 査) 教授 吉本高志 教授 小暮久也 教授 岩崎祐三

## 論 文 内 容 要 旨

現在、虚血性脳細胞障害に対し血栓溶解剤、代謝抑制剤、free radical scavenger、アラキドン酸カスケード阻害剤、頭蓋内圧降下剤などの種々の薬剤投与が試みられている。外科的見地からは頭蓋外内バイパス手術、血栓除去術をはじめとする脳血流再開の試みがなされているが、虚血脳において不可逆的变化が生ずる以前の急性期に於ける治療法はいまだ確立しておらず、種々検討されている現況である。当教室においては脳梗塞急性期において我々が開発してきた各種脳保護物質を使用することにより、脳虚血による不可逆的变化の抑制ならびに時間的延長を計った上で急性期血行再建術を積極的に行なっている。脳保護物質としては、虚血における膜脂質過酸化による細胞障害に注目し、redical scavengerあるいはredical reaction inhibitorとしてmannitol, vitamin E, およびglucocorticoidの併用療法を脳梗塞急性期や虚血性脳血管障害あるいは術中一時的脳血流遮断の際に施行している。今回、虚血性細胞障害における脂質過酸化と脳エネルギー代謝および脳浮腫の相関を検討する目的で脳底動脈焼灼、両側総頸動脈clippingによるラット高度全脳虚血モデルを用い、5分、30分、60分虚血負荷および血流再開の系で超微弱発光、エネルギー代謝および脳皮質水分含量、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 含有量等の経時的測定を行ない、さらに、われわれが虚血性脳血管障害に脳保護物質として使用しているmannitol, vitamin E, glucocorticoidの三剤併用療法の作用機序を検討した。超微弱発光発光量は虚血負荷により漸増し、血流再開により著明に増加した。発光波長別強度分析では480, 520-530, 570, 620-640, 680-700nmにピークを認めた。これらの波長域は過酸化脂質の崩壊過程における酸素分子の励起状態から基底状態への遷移に伴うエネルギー放出（発光）を示すと考えられた。さらに一重項酸素、hydroperoxide, superoxide anionなどのfree redical scavengerとして知られるvitamin Eや一重項酸素のquencherである $\beta$ -caroteneを脳ホモジネートに添加したところ前述の波長全域で著明な発光抑制を認めた。5分虚血脳におけるATPの血流再開後30分の回復は約60%にとどまった。皮質水分含量は5分虚血脳の場合、血流再開後5分で増加を示し以降30分でやや回復傾向を示した。この血流再開後の皮質水分含量と超微弱発光量の推移はよく対応し、虚血性脳浮腫の発生要因としてATPに依存して $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPaseの活性低下のみならず、血流再開後に増強するfree radicalと $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPaseを初めとするion channelの機能変化との関わりを示唆するものと考えられた。一方、今回使用した20%mannitol, vitamin E, glucocorticoidの三剤併用では超微弱発光測定において5分、30分虚血の系において虚血中はおよび血流再開の両時期において発光量の著明な抑制効果を示した。これは三剤併用療法が虚血中に発現するfree radical反応による脂質過酸化反応を抑制したことを示唆する。energy

metabolismの経時的推移においては、三剤併用群が虚血中はlactateの増加を抑制する以外有意な効果を示さないが、血流再開後それぞれの回復を促進した。これは三剤の脂質過酸化抑制作用によってミトコンドリア呼吸鎖が保護されたための二次的現象と考えられた。また、三剤併用群は、lactateの虚血中の増加を著明に抑制した。これは、pH dependentなミトコンドリアの障害をも抑制しうることを意味している。さらに、三剤併用群は脳皮質水分含量において5分虚血および30分虚血の両系において血流再開後の水分含量の上昇を抑制した。20%mannitolはosmoficallyに水分を引く作用が大であり本効果が同剤のscavenge作用と直接的対応を示さないことは明白である。しかし、isotonic mannitolでも水分含量の抑制効果を認めたことは、mannitolがBBBを通過しうる可能性を示しているものと考えられる。三剤のエネルギー保存作用による $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPaseの機能低下の抑制のみならずfree radical抑制作用により各種ラジカル種による $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPaseなどのion channelへの直接的障害を保護する可能性が示唆された。脳浮腫形成が虚血性脳細胞障害の総合的結果であるならば、これら三剤併用療法は臨床上大きな意義を持つものとおもわれる。

## 審査結果の要旨

現在、虚血性脳細胞障害に対して外科的見地からは頭蓋外内バイパス手術、血栓除去術をはじめとする脳血流再開の試みがなされているが、虚血脳における不可逆的变化が生ずる以前の急性期における治療法は未だに確立しておらず、種々検討されている現況である。当教室においては脳梗塞急性期や虚血性脳血管障害あるいは術中一時的脳血流遮断において各種脳保護物質を使用することにより脳虚血による不可逆的变化の抑制並びに時間的延長を計った上で急性期血行再建術等を行っている。脳保護物質としては、虚血における膜脂質過酸化による細胞障害に注目し、radical scavengerあるいはradical reaction inhibitorとして、20% mannitol, vitamin E およびglucocorticoidの併用療法を行っている。本論文では、ラット高度全脳虚血モデルを用い、虚血負荷による脂質過酸化、脳エネルギー代謝および脳浮腫の相関を検討すると共に前述の三剤の脳保護作用について検討している。

三剤投与群は、脂質過酸化の指標として行った虚血脳ホモジネートの超微弱発光測定において、虚血中及び血流再開期においてfree radical反応による脂質過酸化反応の抑制効果を示したこと、また、エネルギー代謝測定においても三剤投与群は、虚血後の血流再開期においてエネルギー代謝の回復を促進し、更にlactic acidosisを軽減したこと、更に脳水分含量測定において、血流再開後の脳水分含量の増加を抑制したことがmannitolの高浸透圧剤としての作用のみならず、三剤のfree radical抑制作用により $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase等のion channelのfree radicalによる直接的な障害の保護及びエネルギー保存によるion channelの機能低下の抑制等も考えられることにより、20% mannitol, vitamin E, glucocorticoidの三剤併用療法は虚血脳において虚血中及び血流再開時の脂質過酸化による細胞障害を保護するとともに、脳浮腫形成も抑制することが示された。このことは、臨床において虚血性障害に対して三剤併用療法を行う裏付になるとともにその有用性を示したものであり、本研究は学位授与に値するものと思われる。