

氏 名（本籍）
くさ 日 か 下 やす 康 こ 子

学 位 の 種 類
博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号
医 第 2 8 4 9 号

学 位 授 与 年 月 日
平 成 8 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 条 件
学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴
平 成 元 年 3 月 24 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目
実 験 水 頭 症 に お け る 脳 ブ ド ウ 糖 代 謝 に 関 す る 研 究

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員
授 吉 本 高 志 授 飯 沼 一 宇

授 糸 山 泰 人

論文内容要旨

【目 的】

水頭症では脳循環代謝の障害が症状発現に深く関与すると考えられているが、実験水頭症ラットでは局所脳血流の減少に反して局所脳ブドウ糖代謝の亢進が認められたことより、嫌気性ブドウ糖代謝の発現を推測した。その存在を明らかにするために、実験水頭症ラットを作成し、IP®を用いた新たなオートラジオグラフィ（ARG）作製法による [^3H]deoxyglucose (DG), [$6\text{-}^{14}\text{C}$]glucose (glc) による二重標識 ARG 法を試み、各標識物質の代謝の違いを利用して、脳ブドウ糖代謝を好気性代謝、嫌気性代謝の二方向から検討し、さらに新画像解析機 (BAS3000®) を用いて脳局所における嫌気性代謝の測定を行なった。

【方 法】

水頭症モデルは5週齢のラット (Wistar, male) の大槽内にカオリン生理食塩水混濁液を注入して作製した。注入後1～2週を急性期群、4～6週を慢性期群、生理食塩水を注入したものを対照群とした。

ブドウ糖代謝は解糖系, Krebs cycle からなるが, Krebs cycle に進む前段階で代謝されずに脳内に蓄積するグルコース同族体の [^3H]DG により得られた ARG が嫌気性代謝と好気性代謝の総和を示すのに対し, [$6\text{-}^{14}\text{C}$]glc の6位の炭素原子のうち, 好気性代謝を受けた C 原子は, 実験時間6分以内は glucose 代謝産物として脳内アミノ酸プールにとどまるが, 嫌気性代謝を受けた炭素原子は lactate, CO₂ として数分で脳細胞から消失するため ARG には描出されず, [$6\text{-}^{14}\text{C}$]glc の ARG は好気性代謝された ^{14}C のみの画像である。これより, 同一脳切片において得られた [^3H]DG, [$6\text{-}^{14}\text{C}$]glc の ARG の差は嫌気性代謝を示すと考え, 同一脳切片から得られた2つの ARG の同一部位に設定した関心領域 (regions of interest ; ROI) において [^3H]DG, [$6\text{-}^{14}\text{C}$]glc 各々の濃度の小脳比を脳内摂取率とし, その差 (tracer uptake difference ; TUD) を求め, 対照群と比較し, 解剖学的11ヶ所の脳局所で嫌気性代謝を評価, 測定した。

【結 果】

各 ARG 上で, 水頭症の急性期, 慢性期において, [^3H]DG・ARG の方が部分的に明らかに高濃度を示す脳切片が認められ, 嫌気性ブドウ糖代謝の発現が視覚的に捉えられた。

脳室拡大による脳実質の圧排, 変形には同一個体内でも部位差が認められ, 変形の強い頭頂葉, 後頭葉の知覚運動領野, 海馬, 視床では [^3H]DG・ARG, [$6\text{-}^{14}\text{C}$]glc・ARG の濃度差が他領域

に比べて強く、解剖学的部位により嫌気性代謝の発現度に違いが認められた。

各解剖学的領域における各トレーサーの脳内摂取率は、対照群と比較して水頭症群では大脳全般で低下しており、水頭症の進行とともに摂取率はさらに低下し、水頭症による脳ブドウ糖代謝障害の発現、進行を示した。

嫌気性代謝の発現を示唆する TUD の測定では、大脳全般にわたり対照群よりも高値を示し、測定上も嫌気性代謝が示された。急性期群では知覚運動領野、視床、視床下部、海馬で特に有意に高く、慢性期では知覚運動領野で有意に高値であり、脳局所および病期による嫌気性代謝の発現度の違いが示された。

急性期、慢性期を通じて知覚運動領野、視床は10%以上の TUD 高値を示し、急性期に約15%と最も高値を示した。脳室の拡大程度に病期間での有意差は認められず、嫌気性代謝の発現に対し、脳室拡大の程度よりも、急性期の急激な脳圧亢進の関与が強いことが示唆された。

本研究では、IP[®]、BAS3000[®]を用いることで、[³H]DG、[6-¹⁴C]glcによる二重標識 ARG による脳代謝測定を可能とし、水頭症における代謝障害、嫌気性代謝の発現をはじめて捉えることに成功した。さらにその測定により嫌気性代謝の早期出現、代謝障害の進行が明らかとなり、脳ブドウ糖の酸化障害による脳細胞内エネルギー貯蔵量の低下が組織障害、症状発現に先行する可能性が示唆され、水頭症早期治療の重要性が再認識された。

審査結果の要旨

水頭症に伴う様々な症状発現や乳幼児水頭症において認められる精神発達障害の原因として、脳室拡大に伴う脳循環代謝の障害が深く関与すると考えられてはいるが、詳細な検討報告は数少ない。

東北大学脳神経外科における乳幼児水頭症の PET を用いた局所脳酸素代謝の研究では大脳皮質での広範な酸素代謝障害が認められ、実験水頭症ラットでは局所脳血流の減少に反して、局所脳ブドウ糖代謝の亢進が認められる時期および部位を明らかにした。

本研究では、水頭症病態下における脳局所での嫌気性ブドウ糖代謝の発現を推測し、代謝に占める比率を測定することを目的としている。

なお、新たな画像解析機：BAS3000 を用いることにより、ともに長半減期である [3H] と [14C] の核種を用いた二重標識オートラジオグラフィーの作製が可能となり、水頭症ラットの脳ブドウ糖代謝を好気性代謝、嫌気性代謝の二方向から比較検討し、さらに脳局所における嫌気性代謝の測定を行っている。

グルコース同族体の [3H] deoxyglucose (DG) は一回リン酸化された後は代謝されずに脳内に蓄積するが、[6-14C] glucose の [14C] で標識された 6 位の炭素原子は、好気性代謝されたものは本法での実験時間 (6 分) 中は脳内アミノ酸プールにとどまりオートラジオグラフィーの画像に描出されるが、嫌気性代謝を受けたものは lactate, CO₂ となって 6 分より早く、血流により流出してしまうため画像上描出されないという、各々の標識物質の炭素原子の代謝時間の差を利用して嫌気性代謝の発現を画像上捉えようという、これまでにない新しい試みであった。

その結果、[3H] DG 画像の方が明らかに高濃度を示す脳局所領域が急性期、慢性期両期にわたって認められ、水頭症における嫌気性ブドウ糖代謝の発現を視覚的に捉えることに初めて成功した。

解剖学的関心領域を 11 ケ所設定し、各々の領域で各標識物質の濃度を測定、小脳比に換算し、半定量的に嫌気性代謝の測定を行い、大脳全般に嫌気性代謝が認められ、特に大脳皮質、視床で高く、水頭症の病期の進行とともに脳全体で嫌気性代謝の比率が低下することを示し、脳ブドウ糖代謝障害の早期発現、進行を示し得た。

本研究の結果により、水頭症における代謝障害、嫌気性代謝の早期出現を明らかにし、脳細胞内エネルギー貯蔵量の低下が組織障害、症状発現に先行することを示唆した。

さらに、嫌気性代謝が代謝障害の軽度な急性期に高率に発現し、慢性期の代謝障害の進行と共に低下するという興味深い測定結果から、水頭症早期治療の重要性を述べている。

研究結果が臨床的に、反映されうる意義深い研究と考えられ、博士論文に値する。