

氏名（本籍）	宗 像 克 治	（埼玉県）
学位の種類	医学博士	
学位記番号	博甲第474号	
学位授与年月日	昭和62年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	<b>Selective vulnerability of hippocampus : Ribosomal aggregation, protein synthesis and tissue pH</b> (海馬の選択的脆弱性：リボソーム凝集，蛋白合成および組織 pH からの考察)	
主査	筑波大学教授	医学博士 吉 江 信 夫
副査	筑波大学教授	医学博士 伊 藤 巖
副査	筑波大学教授	医学博士 杉 田 良 樹
副査	筑波大学助教授	医学博士 大 野 忠 雄
副査	筑波大学助教授	医学博士 金 澤 一 郎

## 論 文 の 要 旨

### <目 的>

全脳虚血モデルにおいて観察される脳の選択的脆弱性は、神経細胞の虚血による障害発現機構の研究対象として大きな注目をあびてきた。1982年に桐野が砂ネズミの一過性前脳虚血モデルによる海馬領域の遅発性神経細胞壊死を報告してから様々な研究がなされてきた。この遅発性神経細胞壊死は虚血後数日を経て光顕的に明らかになる現象であり、その病態生理を解明すればあるいは虚血後の神経細胞障害をくい止める可能性があるかもしれないと考えられている。動物モデル実験では、虚血後再循環開始直後の病態生理の解明が最も重要であると考えられる。本研究は砂ネズミを実験動物として、虚血直後より経時的に大脳皮質、海馬を中心に部位別に蛋白合成能と細胞環境の変化を追跡することによって、遅発性神経細胞壊死の病態生理を解明せんと試みたものである。

### <対象および方法>

砂ネズミを用いハロセン麻醉下に両側総頸動脈で動脈癌クリップを用い血流遮断することによ

り5分間の前脳虚血を施した。覚醒後15分から24時間にわたる再循環後、再び麻酔下において以下の実験を試みた。

1) 電顕標本による遊離リボゾームの観察：

対照群3匹。虚血後再循環15分, 1, 2, 8, 24時間で各群2匹。計13匹。背側海馬を含む切片で大脳皮質, 海馬 CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub>, 齒状回の4領域より50個の神経細胞の電顕写真を各々撮影し, 遊離リボゾームの凝集状態を観察した。肉眼的に凝集状態を凝集, 部分的凝集, 非凝集の3段階に分類した。また凝集状態に1, 部分的凝集に0.5, 非凝集に0の得点を与え凝集指数を求めた。

2) Autoradiography と生化学的定量：

対照群4匹。虚血群4匹。5分間虚血後, 再循環75分で<sup>3</sup>Hを標識したアミノ酸群を静注, 再循環2時間で断頭してから, 20 $\mu$ の切片を作成した。これを autoradiography に使用した。隣接する前頭部大脳皮質より小試料を採取し, 生化学的定量を行った。

3) pH 蛍光法：

対照群5匹。虚血後再循環無し, 15, 30, 60, 120分の各群5匹。計30匹。各群で液体窒素で凍結後20 $\mu$ の切片を作成, umbelliferone をpHで指示薬として使用方法で背側海馬を含む切片で海馬 CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub>, 大脳皮質, 視床部における各領域組織 pH を測定した。

<結 果>

1) 対照群において凝集しているリボゾームは, 虚血後血流再開15分群で全領域に離散を認めた。その後8, 24時間と CA<sub>1</sub>領域以外では次第にリボゾームの凝集を認めた。

2) 虚血群において, <sup>3</sup>Hで標識されたアミノ酸群の各領域における蛋白合成取り込みは組織定量によって大脳皮質が対照群の51%, autoradiography 法によって大脳皮質が対照群の63%, CA<sub>1</sub>が23%, CA<sub>3</sub>が43%, 齒状回が83%を示した。

3) 虚血後再循環無し群において全領域に著明なアシドーシスが認められた。特に海馬 CA<sub>1</sub>領域において, 2時間群で正常範囲に組織pHが回復するまで他の領域と異なるアシドーシスの遅延現象が認められた。

<考 察>

5分間脳虚血後に生じる病態生理現象は最初は広範囲にある程度一様におこるものであり, 血流再開とともに領域により特異な経過をとるものと推察される。選択的脆弱性を最も良く示す海馬 CA<sub>1</sub>領域に見られた遊離リボゾーム離散現象, アシドーシスの遅延現象は蛋白合成の抑制の持続と細胞環境正常化の遅れを意味するものと考えられる。特に24時間後まで海馬 CA<sub>1</sub>領域に見られた遊離リボゾーム離散現象は, CA<sub>1</sub>領域におきてくる遅延性神経細胞壊死と密接な関係を持つことが推論される。選択的脆弱性とは即ち領域による回復過程の問題であり, 虚血後早期に適切な治療を行うことで不可逆的な虚血性変化が神経細胞に生じることを防ぎ得ると思われた。

## 審 査 の 要 旨

本研究は脳虚血後にみられる遅発性神経細胞壊死の病態の解明を目的とし、蛋白合成の抑制現象に着目し、いくつかの方法論を試みたものである。実験群として更に48時間以後の研究が望まれること、方法論として電気生理学的研究が望まれること、リボゾーム凝集と蛋白合成能の関連については更に検討が必要であること、等の批評があった。本論文が定評ある“Princeton Conference On Cerebrovascular Diseases”（第15回，St.Louis，1986）に採用されたことから見て学術的に価値ありと認められた。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。