

氏名(本籍)	たか 高	はし 橋	ひろし 宏 (東京都)
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1,219号		
学位授与年月日	平成8年9月30日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	PPBP [4-Phenyl-1-(4-phenylbutyl) Piperidine], a Potent $\sigma$ -Receptor Ligand, Decreases Brain Injury After Transient Focal Ischemia in Cats ( $\sigma$ 受容体リガンド(PPBP)の一過性局所脳虚血に及ぼす効果)		
主査	筑波大学教授	医学博士	工藤典雄
副査	筑波大学教授	薬学博士	後藤勝年
副査	筑波大学教授	医学博士	庄司進一
副査	筑波大学教授	医学博士	白石博康
副査	筑波大学教授	医学博士	能勢忠男

## 論文の内容の要旨

### (目的)

脳内に広く存在する $\sigma$ 受容体は、1976年にオピオイド受容体のサブタイプとして報告された。その後、 $\sigma$ 受容体への作用がナルトレキソンで拮抗されないことが明らかにされ、現在では $\sigma$ 受容体はオピオイド受容体とは別個の受容体として分類されている。これまで $\sigma$ 受容体リガンドであるifenprodilやその誘導体であるSL82.0715などの投与は、永久局所脳虚血による梗塞体積を減少させることが観察されている。しかし、これらの薬物は、その活性化が神経細胞死と関連しているNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体の非特異的拮抗薬でもある。したがって、これらの薬物の脳保護作用が、NMDA受容体への直接の拮抗作用によるのか、 $\sigma$ 受容体を介した作用によるのかは不明である。

本研究では、NMDA受容体にはほとんど親和性がなく、 $\sigma$ 受容体に特異的に強い親和性を有するPPBP [4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine] を用いて、一過性局所脳虚血による早期の脳傷害への影響について調べ、 $\sigma$ 受容体の脳保護作用への関与を明らかにすることを目的とした。

### (対象と方法)

実験は、2.3~5.4kgの雄ネコを用い、ハロセン麻酔下で行った。経眼窩的に中大脳動脈を露出し、マイクロクリップを用い頭蓋内内頸動脈の分岐部の近くで中大脳動脈を閉塞させ、虚血90分後マイクロクリップをはずし、240分間の再灌流を行った。平均動脈圧、動脈血液ガス、血糖、ヘモグロビン、脳温、体性感覚誘発電位 (SEP)、および脳血量の測定を、虚血前、虚血30分、虚血90分、再灌流60分、再灌流180分、再灌流240分に行った。ネコを対照群、PPBP-0.1群、PPBP-1群の3群に分け、再灌流の15分前から240分前の再灌流中、それぞれ、生理食塩水、PPBP0.1mmol/kg/h、PPBP1mmol/kg/hを持続的に静脈内投与した。実験終了後、脳を12枚の冠状切片にした後、TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) 法により、脳損傷の体積を算出した。なお、局所脳血流量は、対照血液と脳組織の放射線量から求めた (マイクロスフェア法)。

### (結果)

ネコを対照群、PPBP-0.1群、PPBP-1群の3群に分け、虚血前、虚血中、再灌流中に、平均動脈圧、動脈

血液ガス、血糖、ヘモグロビン、および脳温を比較したが、3群間に有意の差はなかった。虚血前の局所脳血流量はすべての領域では群間差はなかった。虚血30分後には、虚血側の尾状核と下側頭葉皮質血流量は3群とも虚血前より有意に低下した。再灌流中、虚血側の下側頭葉皮質および尾状核血流量において3群間で有意差はなかった。

虚血側のSEPの振幅は、虚血前に比較して各群において同程度(4-10%)に減少した。再灌流中、SEP振幅は3群とも部分的に回復し、再灌流後240分において、PPBP-1群でのSEP振幅の回復は対照群に比較して増大していた。

虚血側の脳半球の虚血性損傷体積は対照群( $2685 \pm 486 \text{mm}^3$ )と比較して、PPBP治療群(PPBP-0.1群,  $1473 \pm 286 \text{mm}^3$ , PPBP-1群,  $503 \pm 102 \text{mm}^3$ )で有意に小さかった。また、尾状核の虚血性損傷体積は、PPBP-0.1群( $122 \pm 21 \text{mm}^3$ )では差がなかったが、PPBP-1群( $73 \pm 16 \text{mm}^3$ )では対照群( $143 \pm 20 \text{mm}^3$ )と比べ有意に減少していた。

#### (考察)

本研究は、一過性局所脳虚血モデルにおいて、虚血後75分から90分まで、および240分間の再灌流中のPPBPの持続的静脈内投与は、早期虚血性脳損傷体積を減少させることを示した。脳損傷の機序の一つとして、神経細胞におけるNMDA受容体の活性化とそれに伴う細胞内Caイオン温度の上昇が考えられている。これまで脳保護作用をもつと報告されている $\sigma$ 受容体アゴニストは、いずれもNMDA受容体の活性化を阻害するため、 $\sigma$ 受容体自身の作用については十分に明らかにされていなかった。本研究で用いたPPBPは、NMDA受容体に直接作用しないことが知られており、本研究結果は局所脳虚血による脳傷害に対して $\sigma$ 受容体の活性化が防御的に作用していることを強く示唆している。 $\sigma$ 受容体の分子生物学的特性は、未だ十分に明らかにされておらず、 $\sigma$ 受容体アゴニストの脳保護作用が、伝達物質であるグルタミン酸の放出抑制によるものか、何らかの機構によるシナプス後細胞のCaイオン濃度の上昇抑制によるものかは、今後さらに研究が必要である。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、これまでその実体が明確にされていなかった $\sigma$ 受容体の虚血性脳損傷に対する作用について、当該受容体に特異的に強い親和性を有するPPBP [4-Pheny-1-(4-phenylbutyl) piperidine] を用いて解析し、 $\sigma$ 受容体の活性化が脳保護作用を有することを始めて明らかにしている。脳の虚血状態については、6種のアイトープを用いた脳の各部位の局所脳血流測定法(マイクロスフェア法)や体性感覚誘発電位(SEP)など定量的な計測を行っている、その他、多数の生体パラメータをモニターし、各実験群で比較するなど、実験結果の客観性と精度については高く評価ができる。本論文は、国際的な一流誌であるStrokeに掲載されたものであり、専門分野においても完成された研究としての評価を受けている。本研究では、薬物の効果について虚血後4時間までしか観察していないが、さらに長期間の経過の解析が今後必要であろう。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。