



氏名 根本 光 (昭和50年1月30日生)  
 本籍地 茨城県  
 学位の種類 博士(歯学)  
 学位授与番号 岩医大院歯博第207号  
 学位授与の日付 平成17年3月25日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当者(博士課程修了者)  
 学位論文題目 マウス脳内コリン代謝に及ぼす虚血の影響

## 論文内容の要旨

### I. 研究目的

コリン (Ch) は、神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) や細胞膜構成成分であるフォスファチジルコリン (PtdCh) 合成時の前駆物質であると同時に、両者の主要な代謝物質でもある。

脳内 Ch 量は、通常の場合、低親和性 Ch 取り込み機構を介した homeostatic mechanism により、比較的一定に保たれている。しかしながら、脳内 Ch 量は死亡のような特殊な状態では、急速かつ著しく増加することが報告されている。このような屠殺直後から急速に開始される Ch 量増加の意義に関して、血流および呼吸停止により生じる為害作用から、脳機能を保護するためではないかと示唆されているが、その生理的意義についてはいまだ不明である。

そこで本研究において、完全な脳虚血モデルとされる頸椎脱臼死マウスと選択的脳虚血モデルである両側総頸動脈閉塞モデルマウスの脳を用い、(1) Ch の増加は脳部位により相違するのか、(2) Ch 代謝系にも変化が発現するのか、(3) 増加した Ch はどこから供給されるのか、虚血時における脳内 Ch 代謝に関する検討を行った。

### II. 研究方法

実験には、5週齢の ddY 系雄性マウスを用いて、(1) 頸椎脱臼による完全虚血、(2) 両側総頸動脈閉塞による選択的虚血、(3) 窒素ガス吸入による低酸素、(4) インスリン投与による低血糖の各種条件下でマイクロウェーブ照射を行い、酵素系を不活性化し、大脳皮質、海馬、延髄、小脳を摘出した。摘出した各種脳組織を電気化学的検出器の付いた高速液体クロマトグラフィーを用いて、Ch, PtdCh, グリセロフォスフォコリン (GlyCh), フォスフォコリン (PCh) 量を測定した。

### III. 研究成績

#### 1. 完全脳虚血 (頸椎脱臼)

- ・死後の Ch 量は、死後10分まで直線的かつ急激に増加したが、10分以降の増加速度は急激に低下した。
- ・死後の Ch 量増加は、測定した全ての脳部位 (大脳皮質、海馬、延髄、小脳) で極めて急速に増加した。
- ・死後の Ch 量増加の程度は、脳部位により異なった。

#### 2. 選択的脳虚血 (両側総頸動脈閉塞)

- ・両側総頸動脈閉塞後、大脳皮質と海馬の Ch 量を増加させたが、延髄と小脳では増加しなかった。

#### 3. 低酸素

- ・窒素ガス吸入による低酸素状態は、全ての脳部位で脳内 Ch 量を増加させた。

#### 4. 低血糖

- ・インスリン投与による低血糖状態は、脳内 Ch 量に影響を及ぼさなかったが、低血糖状態下での虚血は、虚血だけよりも更に強く Ch 量を増加させた。

#### 5. Ch 代謝

- ・完全虚血により、脳内 PtdCh と GlyCh 量は減少した。

#### IV. 考察及び結論

以上の結果より、虚血時の脳内 Ch 量増加の主な要因は血流停止による低酸素であり、また、低血糖による低エネルギー状態も関与していることが示唆される。

この時の Ch 量増加は、PtdCh と GlyCh の両者の分解促進により生じた Ch の蓄積によることが示唆される。

#### 論文審査の結果の要旨

##### 論文審査担当者

主査 教授 城 茂 治 (歯科麻酔学講座)

副査 教授 加 藤 裕 久 (歯科薬理学講座)

副査 教授 水 城 春 美 (口腔外科学第一講座)

コリン (Ch) は、神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) や細胞膜構成成分であるフォスファチジルコリン (PtdCh) 合成時の前駆物質であると同時に、両者の主要な分解産物でもある。脳内 Ch 量は、正常の場合、Ch 取り込み機構などにより比較的一定に保たれているが、虚血や死などの特殊な状況下では急速に増加する。しかし、この急速増加の意義、過程については不明な点が多い。そこで、本研究では、虚血時の脳における Ch 量変化、Ch 代謝系の変化、増加した Ch の供給源など脳内 Ch 代謝に関する検討を行った。

その結果、完全脳虚血時には測定した全ての脳部位において、Ch 量の急速増加がみられ、増加程度は脳部位により異なった。また、両側総頸動脈閉塞による選択的脳虚血時は、大脳皮質と海馬の Ch 量を増加させたが、延髄と小脳では変化がみられなかった。

また、低酸素状態では全ての脳部位で Ch 量を増加させた。さらに低血糖状態のみでは脳内 Ch 量に変化はみられなかったが、低血糖状況下での虚血では、虚血だけよりもさらに強く Ch 量を増加させた。

完全虚血後、PtdCh とグリセロフォスホコリン (GlyCh) の減少がみられた。

以上の結果より、死後直後より開始される急速かつ急激な脳内 Ch 量増加には、脳部位依存性があり、その発現の主な要因は虚血による低酸素で、一部、低血糖による低エネルギー状態によっても修飾されることが示唆された。また、これらの Ch 量増加は、PtdCh と GlyCh の両者の分解促進により生じた Ch の蓄積によることが示唆された。

本研究は、虚血時の脳内 Ch 代謝に新たな知見を示したものであり、学位授与に値するものと評価した。

#### 試験・試問の結果要旨

本研究の目的、方法、結果など概要について本人から説明をうけ、質問を行った。また、今後の研究の展開ならびに関連する基本的事項についても試問を行ったところ、適切かつ十分な解答が得られたことから、学位に値する十分な学識と研究能力を有するものと認めた。