



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	脳虚血における内因性オピオイドの関与についての実験的研究(内容の要旨(Summary))
Author(s)	岩井, 知彦
Report No.(Doctoral Degree)	博士(医学)乙 第879号
Issue Date	1993-11-17
Type	博士論文
Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/15399

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名(本籍)	岩井知彦(静岡県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第879号
学位授与日付	平成5年11月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	脳虚血における内因性オピオイドの関与についての実験的研究
審査委員	(主査)教授 山田 弘 (副査)教授 鶴見介登 教授 野澤義則

論文内容の要旨

一過性脳虚血発作、脳梗塞といった虚血性脳血管障害はもちろん、脳内出血、頭部外傷、脳腫瘍などによる頭蓋内占拠性病変がおこす頭蓋内圧亢進や、くも膜下出血後の脳血管攣縮など、多くの脳組織傷害において脳虚血が重要な役割を果たしていると考えられている。このように、脳虚血は脳神経外科領域で遭遇するほとんどすべての疾患に共通する普遍的な病態である。したがって、脳虚血の病態を解明し、さらに虚血による傷害から脳を保護する方法を開発することは脳神経外科領域の主要な研究課題の一つである。

さて、モルヒネを代表とする麻薬様物質(オピオイド)は臨床上重要な鎮痛薬であるが、1970年代に麻薬が特異的に結合するオピオイド受容体の存在が中枢神経系で証明され、その受容体と結合する内因性モルヒネ様物質存在の想定から内因性オピオイドペプチドが発見されたことにより麻薬研究は大きな転機を迎えた。当初、オピオイドペプチドは生体内での痛みの制御に関与する物質として考えられたが、最近では多彩な生理作用が見出され、生体警告系およびそれが関与する生体反応の重要な制御物質であることが解明されつつある。各種のオピオイドを投与して虚血後の生存率や神経症状の改善により脳保護作用を評価した研究は多いが、オピオイド受容体の変動あるいはタイプの意義まで検討した報告はなく、脳虚血におけるオピオイドとその受容体の役割については未解決の部分が多い。そこで申請者は、脳虚血における内因性オピオイドの関与を、一過性前脳虚血によるタイプ選択性オピオイド受容体の変動と、特殊な虚血性脳損傷として最近注目を集めた遅発性神経細胞壊死に対する各種オピオイドの効果という2つの方向から検討した。

研究方法

1) 一過性前脳虚血によるオピオイド受容体の変動

前脳虚血モデルとしてラット4血管閉塞モデルおよびスナネズミ2血管閉塞モデルを用いた。ラットでは30分虚血後、30分虚血1時間再灌流後および1週間再灌流後、スナネズミの場合には、5分虚血後、5分虚血1時間再灌流後および1週間再灌流後に動物を断頭により屠殺して前脳膜標本(P₂分画)を作製、Snyderの方法に準じてオピオイド受容体結合実験を行った。オピオイドリガンドとしては、 μ -選択性の³H-DAGO、 δ -選択性の³H-DPDPE、 κ -選択性の³H-ダイノルフィンA(1-8)を用いた。さらにスナネズミでは、より κ -選択性の高い³H-U-69593も使用した。得られた結果を偽手術動物の前脳膜標本における受容体結合と比較した。なお、スナネズミでは正常動物の前脳膜標本においても結合実験を行った。

2) 遅発性神経細胞壊死に対する各種オピオイドの効果

スナネズミを手術開始時から保温を行う群と、全く保温しない群に分け、各群をさらに薬物投与群、対照群に分けた。総ての動物に2血管閉塞前脳虚血モデル用手術を実施した。保温群では、手術後も意識が回復し自由に動き回るまで体温の低下を防いだ。薬物投与は虚血開始の30分前に μ -アゴニストのモルヒネ(10mg/kg)、オピオイドアンタゴニストのナロキソン(10mg/kg)あるいは κ -アゴニストのU-50488H(10mg/kg)を腹腔内投与し、ダイノルフィン誘導体である66A-078(30mg/kg)に関しては皮下投与した。対照群には生理食塩水を投与した。5分間前脳虚血の1週間後にスナネズミを灌流固定し、この後背側海馬を含む厚さ5 μ mの組織切片を

作製, H&E染色を行った。遅発性神経細胞壊死の程度は、海馬CA1領域錐体細胞層の長さ1mm当りに残存している神経細胞数によって評価した。

研究結果

1) 一過性前脳虚血により、ラットでは、前脳膜標本に対する κ -受容体結合が負の協同性を示すようになり、これは1週間の再灌流後には消失した。スナネズミでは、 κ -受容体結合のBmax値が有意に低下し、やはり1週間の再灌流後には正常化の傾向を示した。いずれのモデルにおいても、 μ -および δ -受容体結合に有意の変化はみられなかった。このことは、脳虚血の病態生理において、内因性オピオイドの中で κ -受容体の特異性を示している。

2) タイプ選択性オピオイドおよびオピオイドアンタゴニストの投与は、スナネズミ海馬の遅発性神経細胞壊死に対し何の影響も及ぼさなかった。一方、低体温の著明な遅発性神経細胞壊死防止効果が明らかになった。従来報告されていた κ -アゴニスト(U-50488H)の保護効果は、低体温の作用によることが示唆された。

3) スナネズミ前脳では κ -受容体含量がラットの場合より多い一方、 δ -受容体濃度は非常に少なかった。したがって、虚血負荷に対する内因性オピオイド系の反応や、投与されたオピオイドの薬理作用は、同じ齧歯類であってもラットとスナネズミでは異なる可能性が示唆された。

本研究では脳虚血後にオピオイド κ -受容体の特異的な変動を示すことが示されたが、これが虚血性脳傷害の病態において κ -アゴニストおよびその受容体が重要な役割を果たすことを示唆しているのか否かは判断できない。少なくとも、遅発性神経細胞壊死の病態における役割は否定的であるが、他の病態においても今後の慎重な検討が必要であろう。また、本研究を含め従来の脳虚血による受容体の変動の研究において、虚血中の体温変化の影響を考慮したものはほとんどなかったが、遅発性神経細胞壊死で明らかなように、虚血性脳傷害の病態において体温の影響はきわめて大きく、今後の検討課題であろうと考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者岩井知彦は、虚血による脳傷害から脳を保護する目的でオピオイドに注目し、オピオイド受容体結合実験の結果、内因性オピオイド受容体の中で κ -受容体が脳虚血-再灌流により特異的な変動を示すことを明らかにした。またスナネズミ海馬の遅発性神経細胞壊死に対して、すべてのタイプ選択性オピオイドが影響を与えなかったが、低体温がこれを防止することを確認した。この研究成果は脳神経外科学ことに脳虚血に対する治療の発展に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

脳虚血における内因性オピオイドの関与についての実験的研究

平成5年5月発行 岐阜大医紀 41(3): 615~636