

Title	ラット脳皮質小領域におけるSpreading Depression、および脳軟膜細動脈分枝閉塞後の血流動態
Sub Title	
Author	富田, 裕(Tomita, Yutaka)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.8-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030303-0008

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

ラット脳皮質小領域におけるSpreading Depression、 および脳軟膜細動脈分枝閉塞後の血流動態

富田 裕

内容の要旨

脳梗塞の虚血病巣の病態はいまだ十分に解明されていない。それは虚血病巣の血流変化を詳細に測定し得る方法がなかったことも一因である。本研究では、神経細胞脱分極と微小虚血巣の血流変化について、我々が開発した高分解能を有する新しい脳血流測定法(2-D Flow Map法)を用いて検討することを試みた。

方法：1. Sprague-Dawleyラットの脳皮質に、ごく少量の濃厚塩化カリウム(K⁺)溶液を注入した後の経時的な透過光画像変化を、我々が新しく開発したtransillumination法により検討した。関心領域(ROI:ラット脳2mm×2mmの領域)の変化を8ビットフレームグラバーカード(Scion LG-3)を通したデジタル画像として連続的に記録し、サブトラクション法により解析した。

2. Sprague-Dawleyラットの脳表細小軟膜動脈分枝を赤外線凝固によって閉塞・局所虚血を作成した。カーボンブラック色素希釈曲線による2-D Flow Map法を用いてROI内の2次元microflowマップの経時的な変化を観察し、動脈閉塞10分以内の急性期および約2時間後の閉塞成熟期の2つの時期で透過光画像形態変化および各々の微小循環パラメーターを検討した。

結果：

1. カリウム注入部を中心とした虚血、充血の波状の拡がりが見られた。その速度は約2.2mm/minであり、spreading depressionの際の神経細胞脱分極の伝播に随伴するものと考えられた。
2. 細動脈閉塞による脳小虚血病巣では血流が極度に低下し、血流障害による神経細胞の脱分極の遅延、回復遅延が考えられた。microflowは小虚血病巣にもかかわらず、著しく不均一な血流変化を示し、部分的には重度の虚血がみられた。しかし平均としては中等度の血流の減少にとどまり、時間とともに回復傾向を示した。
3. 脳細小動脈の閉塞により生じる虚血初期には、ROI内の血流分布およびmicroflowの平均値は減少した。microflowの頻度曲線の空間的分布の不均一性を示すシェンデックスは増加、skewnessは左に偏倚し、遅い血流成分の増加を認めた。
4. 閉塞後の時間経過とともに、カーボンブラック色素の血管内通過が阻害され、虚血初期の遅い成分が計算に含まれなくなり、見かけ上血流の増加が認められた。

結論：spreading depressionの際の組織光透過性の増加は、一時的な細胞の脱分極および細胞の腫大による微小血管の圧迫を反映している可能性が示唆された。また、脳虚血組織における血流は極めて不均一であり、Perfusion MRIやPETなどで得られる比較的大きな関心領域の血流値を臨床例で評価する際に留意すべきであると考えられた。

論文審査の要旨

脳梗塞の虚血病巣の病態はまだ不明な点が多い。本研究では、生理的な状態での神経細胞脱分極と微小虚血巣の血流変化について検討した。まずSprague-Dawleyラットの脳皮質の微小関心領域(ROI:2mm×2mm)に、微量のK⁺を注入して誘発したspreading depression (SD)の際の経時的な透過光画像変化をtransillumination法にて調べた。次に、ラット脳表細小軟膜動脈分枝を赤外線凝固によって閉塞・局所虚血を作成し、我々が開発した高分解能を有する新しい脳血流測定法(2-D Flow Map法)を用いて、ROIの2次元microflowマップの経時的な変化を解析し、各微小循環パラメーターを検討した。その結果、K⁺注入部を中心とした虚血、充血の波状の拡がりが見られ、SDの際の組織光透過性の増加は、一時的な脳血液量の変化のみならず細胞の脱分極および腫大による微小血管の圧迫を反映している可能性が示唆された。また、微小脳虚血組織における血流が極めて不均一である結果が得られ、perfusion MRIやPETなど比較的大きな関心領域の血流値を臨床例で評価する際に留意すべき点と考えられた。

論文審査では、K⁺誘発SDにおいて、神経細胞の脱分極を示すevidenceは何かとの質問がなされた。本実験モデルの結果は、従来報告されている切り出し脳組織切片におけるSDの透過光像と一致し、進展速度も合致していた。さらに電極によるDC potentialの記録では一過性のnegative shiftが観察されたが、微小領域では記録電位との時間的、空間的同一性の同定が困難で、今後の検討課題であると回答された。続いて、K⁺の注入法についての質問がなされた。本法ではROIが小さく、汎用される綿芯法はK⁺の脳表での拡散が著しいため、マイクログラスビペットによるK⁺の局所注入法を用いたと回答された。また、酸化還元ヘモグロビンのisosbestic pointとして550nmを選択した理由、またモーメント解析の具体的な各計算式を詳述すべきとの指摘がなされた。また、細動脈閉塞後の2-D Flow Map像において、限局する明るいspotは脳表に垂直に上行するmedullary arteryではないかとの指摘がなされ、その可能性があるかと回答された。また、脳血液量の測定についての質問がなされた。脳血液量の絶対値の測定は困難であり、ここでは平均通過時間の逆数をmicroflowと定義したとの回答がなされた。

以上、本研究には今後さらに検討すべき点があるものの、SDの際の血流動態を解析し、極めて微小領域の微小虚血の血流変化が不均一であることを明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 福内 靖男
外科学 河瀬 斌 解剖学 仲嶋 一範
生理学 岡野 栄之 医化学 末松 誠
学力確認担当者：北島 政樹、河瀬 斌
審査委員長：河瀬 斌

試問日：平成14年9月30日