

Title	C-MRSによるサルの脳グルコース代謝
Sub Title	
Author	清水, 克悦(Shimizu, Katsuyoshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.2 (2005. 6) ,p.75- 77
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	話題
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050600-0075

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.

とが調べられています。興味深いところでは、髪の毛の1センチメートルがきれいに1ヶ月の出来事を反映しているということもわかっています。つまり髪の毛の根元から何センチ目に薬物を検出したかでいつ薬物を摂取したかがわかってしまうという訳です。

がん疫学研究では、発がん要因を明らかにする、あるいは発がんを抑制するような要因を見出すために、摂取した物質とがんの罹患との関連を調べます。多くの場合、質問票によって摂取した物質の量を評価する訳ですが、いくら質問票が進歩して詳細になってきたとはいえ、特定の物質についての正確な曝露評価には限界があります。私たちは肉や魚の焦げに含まれる発がん性物質のヘテロサイクリックアミンが大腸がんなどの原因になるのかどうかを疫学的に調べようと考えました。質問票に掲載されている肉や魚の種類について、まず実際に焼いてみてそれらに含まれるグラム当たりのヘテロサイクリックアミンを測定しました。次に、質問票に答えた人ごとに、例えばサンマの「摂取頻度×1回の摂取量×皮を食べるかどうかが×焦げた部分を食べるかどうかが」を計算し、それを掲載されている全ての肉と魚について計算し総和を出して、その人の日常の1日当たりのヘテロサイクリックアミン摂取量を推量しました。実際はもっと複雑な計算式なのですが、いかんせん勝手に？考えた推定式ですので、それによって得られた値が正確かどうか、妥当性があるのかどうかを調べる必要があります。

そこで、髪の毛の中のヘテロサイクリックアミンを測定することにしました。ボランティアに1ヶ月の間隔で2回髪の毛をもらい、上記の質問票を書いてもらうとともに、髪の毛をもらった1ヶ月の間の毎日に肉と魚の摂取量、調理方法などを詳細に記録してもらいました。興味深いことに、同一の対象者から提供された1ヶ月間隔の2時点の毛髪中ヘテロサイクリックアミン量は良い相関を示しました。つまり、その人の日常的なヘテロサイクリックアミン曝露の指標になりそうだということがわかりました。根元から髪の毛をもらう訳にはいきませんでしたので、理髪店などで普通に切ってもらった髪の毛をもらってきたのですが、そのような比較的ラフな採取方法でもうまくいくのだなと感心したものです。毛髪中のヘテロサイクリックアミン量は、食事記録による焼いた肉と魚の摂取量とも良い相関がありました。

そこで次に、質問票から推定式を使って算出したヘテロサイクリックアミン推定曝露量が妥当であるかどうかを調べるために、毛髪中ヘテロサイクリックアミンと推定曝露量を比較してみました。その結果、質問票からの推定曝露量と、毛髪中ヘテロサイクリックアミンは比較的良好な相関を示しました。これでこの質問票を使ったヘ

テロサイクリックアミン推定曝露量と大腸がんなどの関連を調べる準備が出来ました。近い将来、その結果が発表できると思います。

これまでは髪の毛を意識することなどありませんでしたが、最近は街で人の髪の毛を見るたびに、おそらく多くの化学物質があの中に含まれているのだろうなと思うようになりました。

花岡知之（国立がんセンターがん予防・
検診研究センター予防研究部）

¹³C-MRS によるサルの脳グルコース代謝

わたしたちは常に外界の刺激に対して反応したり、身の回りの出来事について思い悩んだり、無意識のうちに脳を働かせています。脳の働きとは何なのか、脳の機能を科学的に捕らえるにはどうすればよいのかと言うテーマで絶え間なく研究が繰り返されてきました。神経細胞が正常な活動を営むためには、正常な代謝が行われていなければなりません。いくら神経細胞を形態的に再生させることができても、神経細胞として機能しなければ何の意味もありません。その意味で神経細胞の代謝機能の解明も重要な研究テーマの一つです。

‘脳のエネルギー源はグルコースのみである。’という定義は学生のころからの常識でした。しかし同時にグルコースの炭素鎖は TCA 回路 (tricarboxylic acid cycle) をへて神経伝達物質であるグルタミン酸、アスパラギン酸や GABA、さらにグルタミンへと組み込まれていくのです。神経細胞の活動をミクロで捉えるとシナプスでの神経伝達物質のやり取りになります。興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の神経終末からの放出というシグナルが神経回路を駆け巡ることにより脳の活動がおこなわれるのです。したがって、脳の活動を代謝の面から考えるとき、神経伝達の中心的物質であるグルタミン酸の代謝を考えるということにつながってきます。これらの物質の代謝が脳の代謝ひいては脳の機能を反映していると言えます。

今回お話す¹³C-MRS (magnetic resonance spectroscopy) は、1位の炭素をほぼ100% ¹³C で置換したグルコースを用いて、このグルコース→グルタミン酸→グルタミンの代謝を測定する方法なのです。MRS は1980年代初頭に CT (computed tomography) に変わる画像診断法として、臨床応用が急速に普及した MRI (magnetic resonance imaging) と原理は同じです。SPECT (single photon emission CT), PET (positron emission CT) は放射性同位元素が放出するエネルギーを脳循環代謝の計測に利用した手法ですが、MRS は安

定非放射性同位体元素の磁場内での信号変化を捉えることから、安全でかつ非侵襲的手法であります。現在使われている生体計測に有用な核種は ^1H , ^{31}P , ^{19}F , ^{13}C があります。グルコース—グルタミン酸—グルタミン代謝をみるために使われるのは ^{13}C です。 ^1H や ^{31}P が天然存在比100%であるのに対し ^{13}C は1.1%と低いのが特徴です。このことは、天然存在の ^{13}C ではほとんど情報が得られないものの、ほぼ100% ^{13}C で置換されたグルコースを利用することにより、その炭素をトレーサーとして利用できることを意味します。その反面、感度が低く微妙な変化の計測には難点があったのですが、技術的改良、高磁場の確保などの工夫により現在ではMRI検査同様に、 ^{13}C でラベルされたグルコースを静脈内注射あるいは経口投与し、ガントリイに入ることで非侵襲的に測定が可能です。さらに ^{13}C -MRSは生体内の物質濃度を計測する ^1H あるいは ^{31}P -MRSと異なり、脳でのグルコース—グルタミン酸—グルタミンの代謝動態と速度を知ることができる方法なのです。

生体に投与された[1- ^{13}C]グルコースは解糖系、TCA回路を経てピルビン酸、 α -ケトグルタル酸、グルタミン酸へと代謝され、さらにグリア細胞においてグルタミンへと代謝されて行きますが、この過程でグルコースの1位にラベルされた ^{13}C はグルタミン酸、グルタミンの4位へ移動します。さらにTCA回路を二巡することにより、それらのアミノ酸の2, 3位へ移動します。したがって[1- ^{13}C]グルコースの投与によってグルタミン酸、グルタミンの2, 3, 4位のピークが検出されることとなります。

このMRSによってどのようなことがこれまでに解明されたのか、少しご紹介しましょう。神経科学の分野では、当然神経細胞がその主役です。脳の活動、脳の代謝などと言う時の‘脳’という言葉は主に神経細胞をさします。つい最近まで脳を構成するもう一つの細胞群であるグリア細胞は神経細胞のようなactiveな活動はせず、神経を取り巻き、それらを支持し形態を保つ膠のような細胞であると思われてきました。神経伝達物質のやりとりにおいても受動的な働きしか果たしていないと考えられてきました。しかし近年シナプスでの神経活動においてグリア細胞が重要な働きをしている事が明らかになりました。神経終末から放出されるグルタミン酸は細胞外に多量に存在すると神経毒性を示します。シナプス近傍のグリア細胞はこの放出されたグルタミン酸を能動的に速やかに細胞内に取込み、グルタミン合成酵素により無毒のグルタミンに変換します。そしてグルタミンはグリア細胞から神経終末に移行し、そこでグルタミンナーゼによりグルタミン酸となり、神経伝達物質として再びプー

ルされます。このグルタミン酸—グルタミンサイクルの概念によりグリア細胞の働きに注目が集まるようになりました。実は細胞の数でいえばグリア細胞は神経細胞の10倍近くもあり、脳の体積の約二分の一を占めています。したがってこの細胞群の働きを無視できないのは当然のことなのです。さらにグルタミン合成酵素はグリア細胞にしか存在しないのです。したがって、高磁場 ^{13}C -MRSを用いた計測では神経細胞の代謝はグルタミン酸プールの、グリア細胞の代謝はグルタミンプールの信号変化とてcompartmentalizeされたかたちで非侵襲的かつ経時的に見てゆく事ができます。グルタミン酸代謝はエネルギー代謝の重要な経路であるTCA回路ともリンクしており、グルコースの消費とグルタミン酸—グルタミンサイクルが物理量的に1:1の対応をしていること、また、グルタミン酸—グルタミン代謝に関連してグリア細胞でもoxygen metabolismによりATPが産生されている可能性なども近年示唆されています。さらに、グリア細胞のグルタミン酸のuptakeが盛んになると脳内グルコース代謝が刺激されることなどから脳のエネルギー代謝の観点からもグリア細胞が重要な役割をしている可能性も示唆されています。また、ラットの前足刺激による好氣的エネルギー代謝の活性化が脳の血流増加によるグルコースの供給を超えること、人後頭葉の視覚刺激で酸素消費の増加が脳血流の増加の半分程度でしかないことなど、グルコース代謝とエネルギー代謝のuncouplingといったdiscrepancyも新たにわかってきました。

現在、私がお邪魔している創価大学、生命科学研究所の金松教授の研究室では、2.0テスラのガントリイを有する ^{13}C -MRSによる実験が行われています。すでに、ラットを使ったex vivoの実験、サルを使ったin vivoの実験系において、高アンモニア血症の脳代謝(グルタミン酸—グルタミン代謝)に及ぼす影響を検討し、高アンモニア血症では障害されたTCA回路にかかわってグリア細胞内のanaplerotic pathwayを介してグルタミンが合成されている事が明らかとなりました。さらにパーキンソン病の治療法の一つである非痙攣性通電療法によってグリア細胞のグルタミン合成が抑制されている事もラットのex vivoでの計測によりあきらかとなっています。またボランティアによる人においても、 ^{13}C -MRSによって非侵襲的に脳代謝の測定が可能であることが証明されています。現在、同研究室では傷害モデルとして、カニクイザルでバルーンカテーテルを用いた中大脳動脈閉塞モデルを開発し、脳虚血—再灌流時の脳代謝の変化の測定を行っています。このプロジェクトはまだ始まったばかりですが、虚血側で再灌流後もグルタミン酸代謝が傷

害されていること、非致死的な虚血負荷であれば再灌流後グルタミン酸代謝は徐々に健側レベルまで改善することなど、虚血モデルにおいても非侵襲的にグルタミン酸代謝の計測が可能であることが明らかになりました。今後はさらに実験モデルの確立と更なる高磁場の確保により、虚血負荷による脳のグルコース-グルタミン酸-グルタミン代謝の変化を経時的に部位別に計測することができればと考えています。サルという人に近い動物を使ったこれらの研究によって神経、グリア細胞の代謝に虚血時、どのような変化が起こっているかが垣間見られれば、脳梗塞の病態解明にもつながってゆくのではないのでしょうか。

文 献

Watanabe H, Umeda M, Ishihara Y, Okamoto K, Oshio K, Kanamatsu T, Tsukada Y. Human brain glucose metabolism mapping using multislice 2D 1H-¹³C correlation HSQC spectroscopy. *Magn Reson Med* 43 : 525-533, 2000

Kanamatsu T, Tsukada Y. Effect of ammonia on the anaplerotic pathway and amino acid metabolism in the brain : an ex vivo ¹³C NMR spectroscopic study of rats after administering [2-¹³C] glucose with or without ammonium acetate *Brain Res* 841 : 11-19, 1999

Gruetter R. In vivo ¹³C NMR studies of compartmentalized cerebral carbohydrate metabolism *Neurochem Intern* 41 : 143-154, 2002

Tsukada Y, Kanamatsu T, Watanabe H, Okamoto K. In vivo investigation of glutamate-glutamine metabolism in hyperammonemic monkey brain using ¹³C-magnetic resonance spectroscopy *Dev Neurosci* 20 : 427-433, 1998

金松知幸, 湯浅龍彦 電気刺激による脳内代謝の変化, ¹³C-MR スペクトロスコピー法 (¹³C-MRS) による研究—*神経内科*, 51 : 405-412, 1999

清水 克悦 (国家公務員共済組合連合会
立川病院 脳神経外科)

伊豆にてリハビリ工学の研究生活をおくって

筆者は、反復性肩関節脱臼の手術のために、慶應義塾大学病院に10日程入院したことがある。その際に主治医の先生が、当時同大学理工学部の学生であった筆者を整形外科教室の研究設備などに案内し、「操作できる者がいないため、お蔵入りになってしまう高価な機器もある。医療の発展には、エンジニアの力が必要である」と話してくださった。以来、医用工学に興味を持ち、大学院では、生体医工学を専攻した。その後、慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター (KTRC) での8年間を含めて現在に至るまで、リハビリテーションに関わる研究を続けている。多忙な中、たった一人の学生患者

のために、時間を割いてくださった先生方に、今でも感謝している。

リハビリとは、障害を持つ方や事故・疾病で後遺症の残った方が、身体的・心理的・社会的に最大限にその能力を回復させるために行う訓練・療法や援助のことを指す。脳卒中からスポーツなどによる怪我まで多くの疾患や病態が含まれるため、リハビリに関係する診療科も多様であり、社会復帰を目的としていることから、治療だけにとどまらず、対象患者を取り巻く社会環境までも念頭におかなければならない。このような性質から、リハビリ医療には、リハビリや各診療科の医師をはじめ、理学療法士、作業療法士、言語療法士、義肢装具士、社会福祉士、看護師、などの多くのスタッフが関わり、チーム医療として、治療・研究がすすめられている。リハビリ場面において、患者に即した福祉機器の製作や、リハビリ方法や効果の工学的検討が必要になることがしばしばある。このような状況では、医学的な知識に加えて、電子工学、物理学、機械工学等の工学的な知識と経験なしには解決が困難な問題が多い。そこで、最近では、リハビリ施設にエンジニアが常駐するところも現れてきている。

リハビリ工学の関与する範囲は、福祉機器・福祉ロボット・治療機器・補装具や各患者に対応した特殊スイッチの開発、開発装置の臨床評価、動作解析、臨床研究のデータ解析、神経生理研究の測定手法・解析手法の開発などのほか、入院患者と家族がコミュニケーションをはかるためのネットワークの構築や、障害者が在宅復帰して自立して生活できるようにするための住宅設備の改修など、非常に多岐にわたる。筆者は、電気系学科出身であったので、主に、脳卒中患者を対象とした随意筋電制御型電気刺激装置の開発と、その装置の臨床評価、およびその効果の神経生理学的な検討を主な研究テーマとしてきたが、それに加え、上記のような実に多様な研究に参加する必要性に迫られた。専門外のことが多く、十分に対応しきれないのが現状であり、工学系の各専門分野の研究者の参加が望まれる。

リハビリのような境界領域の研究をしていると、自分の進めている学問が、どの領域に属するのか不明確になることがよくある。辞書で医学、工学、理学について調べてみると、医学とは、「生体の機構を調べ、生体の保健や疾病・傷害の診断・治療・予防などについての方法を研究する学問。大きく基礎医学・臨床医学・社会医学に分かれる。」と記述されている。一方、工学とは、「科学知識を応用して、大規模に物品を生産するための方法を研究する学問。広義には、ある物を作り出したり、ある事を実現させたりするための方法・システムなどを研