

学位授与番号	医博甲第1119号
学位授与年月日	平成6年3月25日
氏名	久慈一英
学位論文題目	局所脳虚血に対するムスカリン作動性アセチルコリン受容体およびmRNAの経時的変化についての核医学的研究
論文審査委員	主査教授 久田欣一 副査教授 森厚文 教授 高島力

内容の要旨および審査の結果の要旨

脳においてムスカリン作動性アセチルコリン受容体 (mAChR) にはm1からm5までの5種類のサブクラスが知られ、痴呆病態の一面と関連していると考えられる。局所脳虚血に対するmAChRとmAChR-mRNAの分布変化の経時的変化の報告はほとんどなく、これを調べるために、中大脳動脈閉塞脳梗塞モデルラットの急性期(2-3時間後)と慢性期(2週間後)および対照ラットにおいて^{99m}Tc-HMPAO脳血流分布、連続脳切片の³H-QNB生体外結合法によるmAChR分布、および³²P標識オリゴヌクレオチドプローブを用いた組織内ハイブリダイゼーションによって得たmAChR-mRNA分布を得て画像解析し、同一個体にて血流、受容体、受容体mRNAの3種の分布変化を比較検討することにより以下の知見を得た。

1. mAChRは血流が低下した大脳皮質や尾状核線条体でも急性期には変化はほとんどなく、慢性期では大きく減少することがわかった。
2. 急性期における尾状核線条体でのmAChRとmAChR-mRNA分布の解離は、虚血下で生きてはいるがmAChRの合成が停止した機能低下神経細胞の存在を示していると考えられた。
3. 慢性期では患側淡蒼球、視床、黒質、中脳橋核でのmAChR低下も認めしたが、血流は淡蒼球、視床、中脳橋核では変化がなく、黒質ではむしろ増加した。これは、虚血がなく二次的に神経変性した部位ではgliosisに伴う血流増加があるためと推測された。
4. 慢性期においてはmAChR、mAChR-mRNAは梗塞に至った尾状核線条体と大脳皮質にてはほぼ一致した境界の明瞭な減少を認めた。これは神経細胞の最低閾値血流量以下の血流域で神経細胞が死滅したためと考えられた。
5. 局所脳虚血に伴うmAChR分布変化は脳全体におよび血流変化よりもむしろ神経細胞の密度変化による影響が大きいことがわかった。
6. 三叉神経末梢の侵襲による三叉神経運動核でのmAChRとm2 mAChR-mRNAの分布変化は、神経変性によるコリン作動性神経細胞の変化を知るためのよいモデル部位と考えられた。
7. mAChR分布は生存するコリン作動性神経細胞の密度を示し、mAChR-mRNA分布は細胞の受容体合成の状態を示すと考えられるので、両者を比較することにより神経細胞の代謝情報を得られると考えられた。

以上、本論文は脳全体における脳梗塞後の局所脳血流、mAChR、mAChR-mRNAの経時的分布変化の違いを初めて検証し、脳血流と受容体の分布変化の機構について言及した点で、脳神経核医学に貢献する所が大きい労作と認められる。