

氏名	さくち ぶんぺい 菊池 文平
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第239号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	ラット一過性局所脳虚血モデルにおける Secondary deterioration の病態:7テスラ プロトン磁気共鳴スペクトロスコピーによる解析
論文審査委員	主査 教授 藤井 幸彦 副査 教授 西澤 正豊 副査 教授 中田 力

博士論文の要旨

【背景】急性期脳梗塞の診断法として MRI 測定法である拡散強調画像(DWI)は、虚血直後より脳虚血巣の描出が可能であり、近年急速に普及した。脳虚血により、酸素およびグルコースの供給が途絶し、それによる高エネルギー燐化合物の急速な枯渇が生じた結果、細胞のイオンホメオスタシスをつかさどる Na⁺-K⁺ ATP pump が停止し、細胞質への Na⁺流入とそれに伴う細胞の腫脹と細胞間腔の狭小化が生じる。これによる水分子のみかけの拡散係数 ADC の低下が、DWI で高信号として描出される。この撮像法が普及した当初、DWI にて描出された病巣は不可逆的な変化をきたしていると考えられていた。しかし、t-PA や脳血管内治療の普及により脳梗塞超急性期に再灌流が成功した症例において、病巣の DWI 高信号領域が一旦消失し ADC が正常化するものの、その後再び出現し最終的に梗塞に陥ることが secondary deterioration として近年報告されており、この現象は rat を用いた局所脳虚血モデルにおいても再現性高く認められる。しかし、一過性 ADC 正常化時において脳組織の代謝状態が同様に一過性の改善を伴うのかは不明である。

【目的】脳虚血後再灌流時に見られる一過性の ADC 正常化時における組織代謝状態をプロトン磁気共鳴スペクトロスコピー(¹H-MRS)により検討する。

【方法】12匹の雄性 Sprague-Dawley rat に吸入麻酔下で Koizumi の suture model に従い、90分の一過性中大脳動脈閉塞を負荷し、虚血中および再灌流後 1, 4, 6, 24 時間に動物用 7T MR 装置にて MR 測定を行った。DWI 測定を行うことにより ADC map, Continuous Spin-Labeling (CASL)法を行うことにより局所脳血流量(rCBF)の各 parametric map を作成した。更に ADC 値の一過性正常化を示した lateral caudoputamen について、組織の代謝状態を検討するために、同時に ¹H-MRS を測定し、N-acetyl aspartate (NAA)および Lactate の経時的変化を観察した。虚血側

lateral caudoputamen に 3x3mm の ROI を設定し、対側(非虚血側)mirror region の値で normalize することにより relative ADC value(rADC)および relative CBF value(rCBF)を算出し、¹H-MRS のデータは LC model で curve fitting することにより定量化を行った。

【結果】 Lateral caudoputamen において虚血時に低下した rCBF は再開通後 24 時間後まで上昇を続け虚血前値に復した。一方、ADC は虚血中に著明に低下し、再灌流にてすみやかに回復した。その後 secondary deterioration を呈し、再灌流 4 時間目より再度経時的に低下し、同部は 24 時間後には最終的に梗塞に陥った。同部位における NAA は虚血中に低下しはじめ、再灌流による一過性の ADC 正常化時にも漸減を続けた。一方、Lactate は虚血中に著明に増加した後、再灌流後 1 時間でピークに達し、その後一旦減少したが、その後漸増した。

【考察】 NAA は神経細胞のミトコンドリア内で Acetyl-CoA と aspartate から L-aspartate-N-transferase(asp-NAT)により合成され、その合成系路はミトコンドリア内において TCA cycle と共役して側副路(mini-TCA cycle)を形成しており、energy dependent である。すなわち NAA の脳虚血急性期における低下はミトコンドリア障害を間接的に表していると考えられている。一方、Lactate は虚血時における嫌気性解糖の亢進、いわゆるパスツール効果により上昇し、本来の TCA cycle の障害を反映すると考えられている。

今回の虚血モデルにおける secondary deterioration のメカニズムを本研究の結果より考察すると、虚血脳組織において再灌流により通常の TCA cycle は可及的に再開し、Na⁺-K⁺ ATP pump の駆動に必要な ATP 産生が再開されるものの、このときミトコンドリアは完全に回復しておらず、mini-TCA cycle が NAA を産生できない潜在的な機能不全の状態に陥っていると考えられる。その後ミトコンドリア機能不全は徐々に進行し、TCA cycle まで障害が及び、再度 ATP 産生が低下した結果、Na⁺-K⁺ ATP pump が停止する部位が徐々に拡大し、ADC が再度漸減し、ついには細胞死にいたると考えられる。

【結語】¹H-MRS を用いて脳組織のエネルギー代謝を経時的に追跡することにより、脳虚血後早期再灌流後の ADC の一過性の正常化はミトコンドリアの潜在的な機能障害を伴っており、漸次的な機能障害の悪化により自然経過においては脳組織は細胞死に向かっていることが解明された。

(論文審査の要旨)

脳梗塞急性期における MRI 拡散強調画像(DWI)の高信号域、すなわち拡散係数(ADC)低下領域は、必ずしも不可逆的な組織変化を示しているわけではない。超急性期に再灌流が得られた場合には、一過性にこの DWI 高信号領域が消失し、その後再び出現することがあり、ADC の secondary deterioration として報告されている。本研究では、この secondary deterioration を再現性高く認めることのできるラット一過性脳虚血モデルにおいて、脳組織代謝状態も ADC と同様に正常化しているか否かを検討するために虚血中及び再灌流後に secondary deterioration を示した領域の $^1\text{H-MRS}$ を測定した。その結果、同部位における NAA は虚血中に低下しはじめ、一過性の ADC 正常化時にも漸減を続け、一方で Lactate は虚血中に著明に増加した後、ADC 正常化時にも漸増した。これらの結果から、脳梗塞超急性期血行再建例に見られる、再灌流直後の ADC の一過性正常化の状態では、脳組織はミトコンドリアの潜在的な機能障害を伴っており、漸次的な脳組織代謝障害の進行により、細胞死へ向かっていると考えられた。本研究は、脳梗塞後の ADC の secondary deterioration における脳組織代謝障害のメカニズムを解明した点において学位論文としての価値を認める。