

施設紹介

米国ワシントン州立大学脳神経外科脳循環代謝研究室

森井 誠二*

今回「循環制御」編集室より依頼がありましたので、私が昭和59年12月まで研究生生活をしていました米国 Washington 州立大学脳神経外科脳循環代謝研究室を紹介したいと思います。

Washington 州立大学は米国西海岸の代表的大学の一つです。広大な敷地に建設された巨大な Health Science Center には五つの学部、すなわち医学部、歯学部、薬学部、公衆衛生学部、看護学部があります(写真1)。これらの学部は北西部

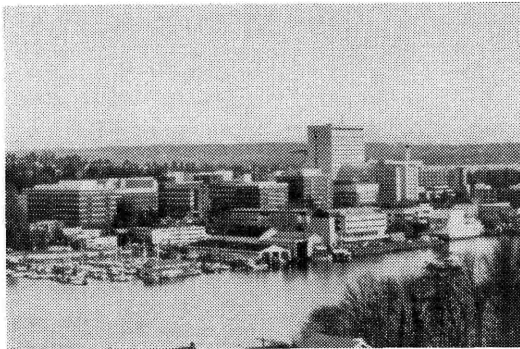


写真1 Seattle にある Washington 州立大学の Health Science Center 全景

四州, Washington, Idaho, Montana それに Alaska の医学教育, 研究の中心的な施設として機能しています。人口過疎地域にも医療を充足する必要があるために、一般医 (general practitioner) の育成が強調されており、その結果、医学部学生の半数以上が一般医を希望しているということです。診療においても中心的存在で、大学病院の他に、四つの州から患者が搬送されてくる Trauma Center, Burn Center を有する有力な関連病院で

* 北里大学医学部脳神経外科講師
前ワシントン大学脳神経外科研究助教授
バージニア大学生理学教室研究員

ある Harborview Medical Center が Seattle の中心部にあります。この病院の医師は大学の専任教員であり彼等の活躍は米国内ではあまりにも有名です。ここに紹介します脳循環代謝研究室はこの Harborview Medical Center に隣接する研究棟の9階にあります。

研究室を主催するのが H. Richard Winn 教授です。彼は2年前に41才で主任教授に就任したばかりで、脳神経外科の診療と教育、研究室の充実に日夜努力しています。研究のテーマは、様々な生物活性を持つ adenosine の脳循環調節における役割の解明であります。周知のように adenosine は adenine nucleoside であり細胞のエネルギー代謝の一役を担っている物質です。特定の細胞あるいは組織でつくられ特定の臓器に作用する hormone とは異なり、又ある場所に貯えられてから放出される神経伝達物質のようなものとも異なり、adenosine は生体のあらゆるところで、ある刺激に応じて産生され、adenosine receptors を介して生物活性を持ちます。このことにより普遍的な調節因子として提唱されているわけでありませう。脳血管拡張作用を持つ adenosine は、低酸素血症、脳虚血、低血圧、てんかん発作、低血糖のような脳血管抵抗が減少している状態では脳組織内濃度が高くなっております。しかも adenosine の拮抗薬により脳血管抵抗の減少が抑制されることから adenosine は脳循環の代謝性調節因子の一つと言われています。この adenosine 学説は Virginia 州立大学生理学教室 Berne 教授が心臓の冠循環調節を説明する仮説として1970年代発展させたもので、心臓ではこの学説がほぼ確立されつつあります。私は Virginia 州立大学に1982年1月に留学し、脳循環調節の立場から adenosine の研究に従事した後、2年前に、Winn 教授

とともに Seattle で新たに研究室を設立いたしました。

研究を進めるための方法論として、研究室には五つの柱があります。それは、1) adenine 化合物と他の代謝産物を測定するための生化学的方法、2) 脳微小循環を *in vivo* かつ *in situ* で観察する方法、3) 脳微小血管の反応性を *in vitro* で研究する方法、4) ラットの脳血流量測定法、それに5) 脳血管内皮細胞の adenosine 代謝関与の有無を明らかにするために脳微小血管の内皮細胞を分離し組織培養する方法であります。Adenosine の脳組織濃度を測定する際に問題となるのはその代謝が極めて速かである点で、脳組織を採取する方法が重要であります。研究室では、数ミリ秒以内に脳組織を採取凍結することができる freeze-blowing 法を行っており、この方法によってはじめて adenosine の生理的脳組織濃度が測定可能となりました。他に有力な武器となっているのは脳微小血管を直接観察する方法です。ラットの脳軟膜血管を頭窓をとうして顕微鏡下にビデオシステムを用いて観察します。解像力は1~2 μm であり、小動脈が脳皮質を穿通していくところまで正確に観察することが可能です。写真2.

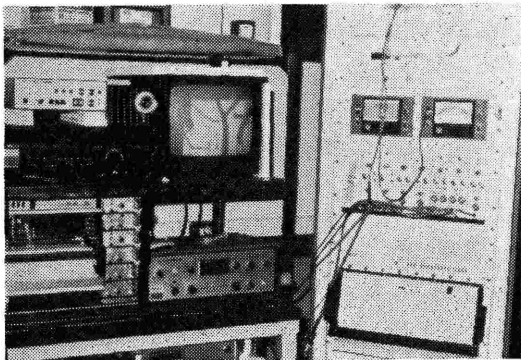


写真2 ラットの脳微小血管を *in situ* で観察する装置

は径 40 μm の小動脈をテレビモニターに写し出したところで、径の測定には dimension analy-

zer を用います。生理的環境を維持するために頭窓を coverglass で完全に閉鎖します。小動物の脳表微小血管を閉鎖腔を用いて研究しているのは、他に1~2施設しかありません。In vitro の微小血管の観察法は共同研究者である Dacey 助教授により開発されたものです。径 20~40 μm の小動脈を採取し、微小ガラス管を挿入し顕微鏡ビデオシステムで観察します。これは世界的にみて極めてユニークな方法です。以上の技術を用いて、抵抗血管である脳小動脈の種々の刺激や薬物に対する反応性を微小循環レベルで研究することが可能であり、非常に有効な研究方法であります。脳血流量の測定には、直径 15 μm の radioactive microspheres を使った方法と、retroglennoid vein を用いた venous outflow 法が行なわれており、ラットの全脳及び局所脳血流量が測定されています。脳微小血管内皮細胞の研究は昨年開始されたばかりで、その目的は、adenosine とのかかわりで内皮細胞の機能を追求することです。

Adenosine 学説にはまだ解決されていないことが多く残っています。例えば adenosine の産生部位は内皮細胞のような血管組織なのか、glia 細胞を含む神経組織なのか不明であります。低酸素血症での脳循環調節における adenosine の重要性は証明されてはいるものの、この学説が広く受け入れられるには様々な生理的、病理的状态で、脳循環と adenosine との因果関係が一つ一つ証明されなければなりません。現在、研究室では脳微小循環動態の観察に重点がおかれ、他に生化学的、薬理学的手法をも使って、adenosine の脳循環調節における役割を解明するために全てが運営されています。

本稿では、Washington 州立大学脳神経外科脳循環代謝研究室の紹介が目的ではありますが、雑誌「循環制御」の特徴も考慮して、脳循環における adenosine 学説も簡単に紹介させていただきました。