

## 脳代謝の特異性

松本昌泰\* 木村和文\*\* 鎌田武信\*

## はじめに

臓器虚血の特異性を論じる際に、その臓器の持つ特性を論じる必要があることは自明のことである。虚血という病的状態において脳という臓器に特有な障害過程が発動され、また応答現象が生じうるのかを知るためには脳自身に対する深い知識が要求される。今日この脳を科学的に究明することを命題とした脳科学は分子生物学的各種手法の進歩や医用工学的方法の進歩とともに長足の進歩を遂げつつある。しかしながら、この脳自身に対する大胆な科学的理解のメスをもってしても、その知識の集積を統合的に整理し、理解することは、今なお「群盲像をなでるが如し」と言わざるを得ない状態である。

そのような意味で、脳自身を語るに等しい脳代謝の特異性というテーマはとて筆者の手に負えるテーマではないことを先ず最初にお断りせざるを得ない。筆者はこれまで10年以上にわたって、先輩諸氏の脳虚血病態究明の足跡を辿りながら、脳を障害する大きな要因である虚血病態を究明し、脳を守り、救うための方策を求める戦列に加わってきた。本稿では、そのような一戦士の立場から筆者の考える脳代謝の特異性に関する私見をまとめるとともに、筆者らの研究室で得られた結果の一部を紹介する。

脳の臓器としての特性<sup>1)</sup>

脳の他の臓器と異なる最大の特徴は、まず第一に、それが情報の臓器であるということである。中枢神経系の言葉にふさわしく、脳では生体内の

あらゆる情報が集積、整理、統合、記憶される。さらに、最も重要なことは、これらの情報の統合された究極の役割として、脳は人間の意志の宿る臓器であるということである。脳なくしては、Vital Life はありえない。第二に、脳は極めて不均一な臓器であるということである。解剖学的にも、電気生理学的にも、あるいは生化学的にも複雑に入り組んでおり、同じ部位はただ一つとして存在しないといえる。しかもそれらが相互に関連し合い機能的には非常にうまく統合されている。さらに、脳は神経の中核であるのみならず、下垂体に代表されるように内分泌臓器でもありまた髄液を産生する臓器ともいえる。第三に、脳は極めてエネルギー需要の高い臓器であるということである。重さこそ体重の2%程度にすぎない小さな臓器であるが、代謝的には肝臓が産生するグルコースのほとんど全てと、安静時に身体全体が消費する酸素の実に20%を消費している巨大な臓器である。一方、脳には糖新生機能はなく、グリコーゲン貯蔵量も脳重量の1%以下にすぎず、その他のエネルギー源となる物質の貯蔵もきわめて少ない。したがって、脳はこのエネルギー源となる酸素とグルコースのほとんど全てを流血中から取り込んでおり、その活発なエネルギー代謝は不断に供給される心拍出量の20%にも及ぶ大量の血流によって維持されている。

## 脳代謝の特異性と代謝コンパートメント

脳虚血の病態を論じる際には、以上のような脳の特徴を支える脳循環や脳代謝の特異性を整理する必要がある。脳循環の特異性については別項で詳述されるため、ここでは脳代謝の特異性についてまとめてみる。一般に、生体を構成する基本分子群は表1に示されるごとく、脂質、糖、アミノ

\*大阪大学医学部第一内科

\*\*同 バイオ研核医学

表1 生体分子の類別とその機能<sup>2)</sup>

	脂 質	糖	アミノ酸	核 酸
小分子	脂肪酸 エネルギー伝達 (アセチル CoA) ホルモン	エネルギー (グルコース)	代謝 神経伝達物質	エネルギー伝達 (ATP) セカンドメッセンジャー (cAMP)
大分子	膜 脂肪貯蔵 (トリアシルグリセロール)	エネルギー貯蔵 (グリコーゲン) 分子認識 (グリコリピド, グリコプロテイン)	ホルモン 細胞構造 酵素 受容体 抗体	補酵素 DNA と RNA

小分子と大分子 (小分子が重合したもの) の機能のちがいに注目。脂肪貯蔵を除いてここにあげたすべての機能が、神経細胞ないしその周辺細胞 (ニューログリア) に認められる。

酸、核酸である<sup>2)</sup>。脳を構成する基本分子も原則的に他臓器と異ならずこれら4種類の分子よりな

るため、その代謝の特異性とはとりもなおさず、脳における脂質、糖、アミノ酸、核酸代謝の特異性ということになる。脳の代謝を特徴づけるものの第1はこれら分子群の殆どが脳に存在することであり、第2にエネルギーの貯蔵に関する分子が少ないことである。すなわち、脂肪貯蔵が存在せず、また前述のごとくグリコーゲンもきわめて少ない量しか存在しない。さらに、第3には、多様な脳特異蛋白質の発現がみられることである。

表2 脳 mRNA のハイブリダイゼーション結果に基づく類別

mRNA の類型	RNA の割合 (%)	平均スクレオチド長
どの組織にも同濃度で存在	18	2680
組織による濃度差の存在	26	2270
脳のみの特異的に存在	56	4960

(文献3より改変)

特に、あらゆる生命現象が各代謝に関係する酵

表3 構造レベルに対応した脳のコンパートメント<sup>1)</sup>

臓器レベル	組織レベル	細胞レベル	細胞下レベル	
中枢神経系	各種神経細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか	
		樹状突起	ミトコンドリア, 小胞体, 微小管ほか	
		軸索	ミトコンドリア, 小胞体, ニューロフィラメントほか	
		シナプス	ミトコンドリア, シナプス小胞ほか	
	グリア細胞	星状グリア	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか
			足突起	ミトコンドリア, 小胞体ほか
		乏突起グリア	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか
			ミエリン鞘	ミエリン膜
		細胞外空間		
	血液・循環系	血管平滑筋細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, 筋小胞体, 筋繊維ほか
肥満細胞		細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体, 顆粒ほか	
内皮細胞		細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか	
各種血球				
血漿				
髄液・循環系	脈絡叢上皮細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, 小胞体ほか	
		微小突起	微小管ほか	
	白血球細胞			
	脳脊髄液			
内分泌系	下垂体細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, Golgi 装置, 分泌顆粒ほか	
	松果体細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, Golgi 装置, 分泌顆粒ほか	
	視床下部細胞	細胞体	核, ミトコンドリア, Golgi 装置様小胞体ほか	
		軸索様足突起	ミトコンドリア, 神経分泌顆粒ほか	

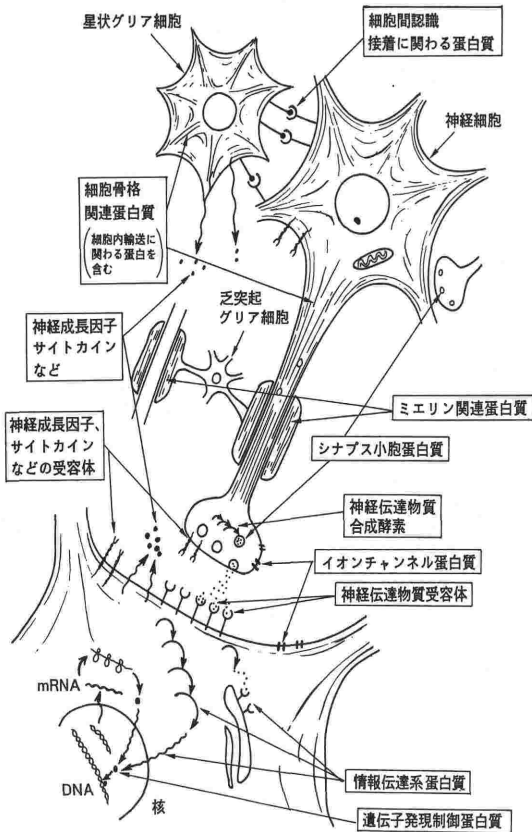


図1 中枢神経系構成細胞と脳特異蛋白質の局在

素と各種蛋白質の働きにより彩られることを考慮するとき、この第3の特徴は、脳代謝の質的特異性の土台をなす重要なものといえる。Sutcliffeら<sup>3)</sup>によれば、ラット脳の mRNA より調整した cDNA を用いたノザンプロット法による検討により、脳の mRNA の実に56% (約30,000個の遺伝子に相当) は脳だけに発現するものであると推定されている (表2)。ちなみに、これまでに分離・同定された脳特異蛋白質の数も既に100種余りに達している<sup>4)</sup>が、なお全体の1%にも満たない数しか発見されていないことになる。これらの脳特異蛋白質は、細胞や組織の生存に基本的に不可欠なエネルギー代謝などに関係する“ハウスキーピング”蛋白質とは異なり、脳を構成する各種代謝コンパートメント<sup>1)</sup> (表3)の構造や機能の特異性と密接に関係するものと考えられている。なかでも脳機能の中心をなす神経細胞は、その特徴としてエネルギー代謝上の脆弱性以外に、明確な極性と空間的広がりを持つ、他細胞と複雑なネ

ットワークを形成し互いに連絡している、各種神経伝達物質を産生するため、それぞれの細胞に応じた独自の多様な代謝系を有するなどの特徴を有している。図1はこれら神経細胞の特徴やそれを支えるグリア細胞と脳特異蛋白質との関係を模式的に示したものである。

### 脳虚血と代謝コンパートメント

脳虚血の病態検索上、臨床的に最も重要な課題の一つは、その虚血障害の可逆性であるが、このような問題の究明に際しても、脳を構成する個々の代謝コンパートメントが虚血によりいかなる影響を受け、どのような病的破綻の過程や障害応答を示すかを追及することが重要である。また、各コンパートメントは相互に密接に影響しあっているものと考えられるため、さらに虚血による各コンパートメント間の相互作用を担う要因の変化をも合わせて究明する必要がある。表4はこのような観点から表3に対応した脳の各構造レベル別に各コンパートメントとコンパートメント間相互作用を担う要因、さらに回復を左右する病態をまとめたものである。すなわち、虚血に対する脳の回復の可否を左右する要因は、まず微小循環レベルを含めた血流障害そのものの回復の可否に左右されるとともに、神経細胞個々の虚血に対する抵抗性の差などの中枢神経を構成する各構成要素の虚血に対する障害応答能の差、そしてこれら各要素間の相互作用を担う要因が虚血負荷によりどのような影響を受け、どのような応答性を示し得るにかかっているものと考えられ、きわめて多岐にわたっている。また、各構造レベルは脳の微小領域においても本来不可分のものであるため、当然ながら各レベル間においても細胞下の事象が細胞レベルへそして組織、臓器レベルへと影響を及ぼし、最終的には組織、臓器さらには個体レベルでの統合性をもった虚血負荷よりの可逆性が求められることになる。

### コンパートメントマーカーを用いた脳虚血病態検索法の有用性

表5は上述の考えに基づいた、脳虚血モデルを用いた病態検索法や治療効果評価法確立のための考えかたを整理したものである<sup>5)</sup>。この各コンパートメントマーカーの虚血負荷による変化を検索す

表4 脳の構造レベル別代謝コンパートメントと回復を左右する虚血病態

構造レベル	コンパートメント	コンパートメント間相互作用を担う要因	回復を左右する虚血病態
臓器レベル	中枢神経系 血液・循環系など	BBB, 血流と代謝の coupling 現象, angiogenesis factor など	虚血領域の差 (生命中枢, 自律神経中枢を含むかなど) 循環異常の有無 misery perfusion ischemic penumbra blood flow cliff 二次虚血 (no reflow 現象, post-ischemic hypoperfusion など) など 相互作用の異常の有無 BBB の破綻, uncoupling 現象など 応答現象の有無 cerebral ischemic response など
組織レベル	各種神経細胞 グリア細胞など	神経伝達物質, サイトカイン, 神経栄養因子, オータコイド, 細胞接着因子などの各種物質とその受容体, 細胞外膜など	細胞の選択的脆弱性 (遅発性神経細胞壊死など) 相互作用の異常の有無 excitotoxin, diaschisis, disinhibition hyperemia, post-ischemic exo-focal selective neuronal damage など 応答現象の有無 虚血耐性現象, シナプス再生現象 神経細胞障害に伴う BBB opening など
細胞レベル	細胞体, 樹状突起, 軸索, 神経終末, シナプスなど	細胞内外膜と細胞骨格系蛋白, 細胞内循環系 (輸送に関わる蛋白など) など	細胞領域の選択的脆弱性 (シナプス後膜構造の脆弱性など) 相互作用の異常の有無 mRNA, NGF などの細胞内情報や因子, ミトコンドリアの輸送障害など 応答現象の有無 虚血耐性現象, シナプス再生現象など
細胞下レベル	核, 小胞体, ミトコンドリア, シナプス小胞, ゴルジ装置, 核酸, 蛋白, 脂質, エネルギー代謝系など	細胞内膜系と細胞骨格系蛋白, 広義の signal transduction 系 (transcription factor などの遺伝子発現調節系, ステロイド受容体などを含む) 分子シャペロンなど	細胞下オルガネラ, 代謝系の選択的脆弱性の有無 (MAP2 の易分解性など) 相互作用の異常の有無 killer protein の存在? ミトコンドリア修復障害など 応答現象の有無 各種ストレス蛋白 (HRPs, ORPs, GRPs) の合成, 虚血耐性現象を担う未知物質の合成など

る上で、脳特異蛋白質に対する免疫組織化学的方法の応用がきわめて有用である。また、多様な代謝コンパートメントの病態変化を抽出する目的で使用する虚血モデルは、虚血負荷規定要因（程度、部位、時間など）を再現性良くコントロールし得るものでなければならない。筆者らは、そのような意味で主として再現性のきわめて良好な虚血を作成しうる砂ネズミの両側脳半球虚血モデルや脳

梗塞易発症砂ネズミ<sup>6)</sup>における脳半球虚血モデルなどを用いて、細胞下レベルの各コンパートメントの虚血による障害過程や虚血負荷に対する細胞応答現象に関する検討を実施してきている。以下には、筆者らの研究室で得られた最近の成果の一部を紹介する。

表5 脳虚血モデルを用いた病態検索と治療効果評価法確立のための考え方<sup>5)</sup>

- A) 各レベルのコンパートメントにおける病的変化の追究  
 \*コンパートメント(マーカー)の分離・同定・計測  
 <現在使用可能な各種計測手段>  
 in vitro : 生化学的計測(微量かつ特異的)  
 (in situ) : 免疫組織化学的手法  
           オートラジオグラフィ(代謝・血流)  
 ex vivo : スライス標本での各種計測  
 in vivo : 神経症状の定量的計測  
           全般的スコアリング: 累積神経スコア法など  
           個別的スコアリング: 高次機能(迷路, 回避反応など),  
                                   運動(傾斜面法など), 感覚, 自律  
                                   神経機能など  
           電気生理的計測(伝導時間, 誘発電位, 脳波など)  
           循環生理的計測(水素クリアランス法, トレーサー法など)  
           生化学的計測(脳透析など)  
           物理的計測(NMR, 近赤外光スペクトルなど)
- B) 各レベルのコンパートメントにおける治療効果評価法の確立  
 \*治療のためのコンパートメントターゲティング(Aより求める)  
 \*治療評価のためのコンパートメント計測法の確立  
 「何を計測すべきか」から「いかに計測しうるか」を追究

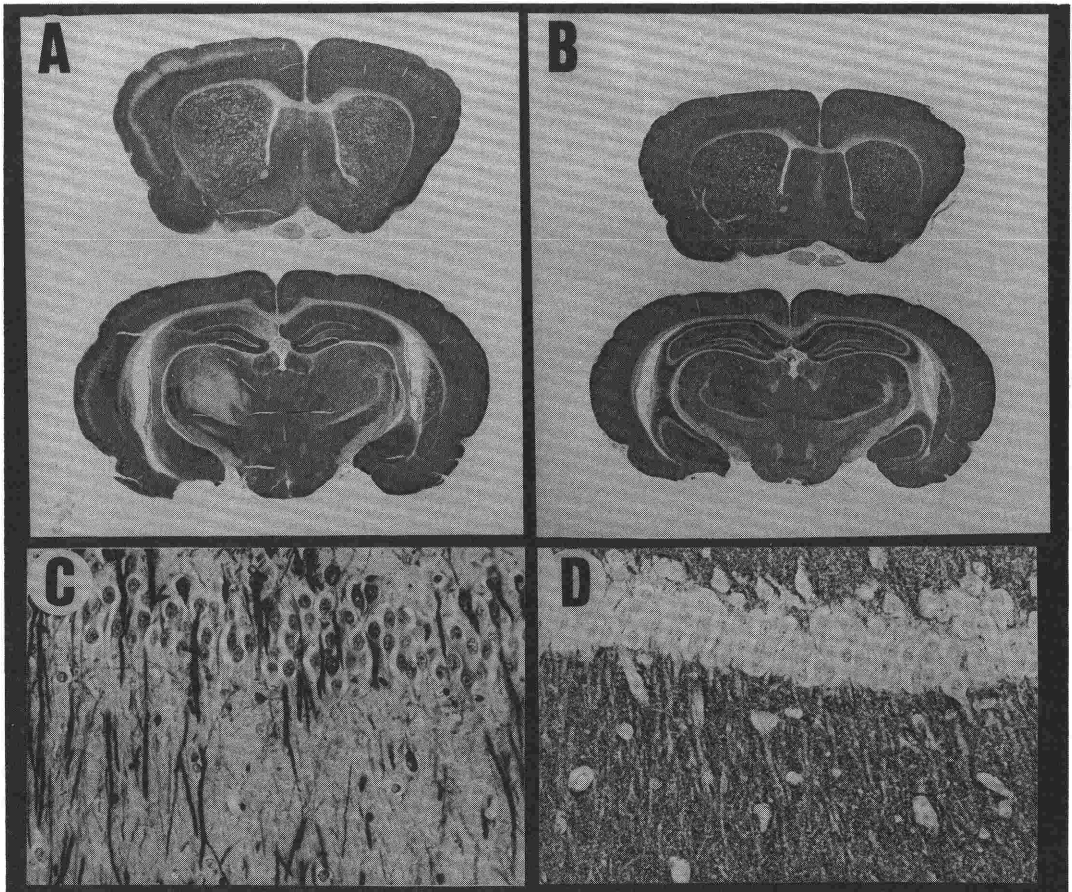


図2 砂ネズミ右脳半球重症虚血30分時におけるMAP2(A, C)とsyn I(B, D)の免疫組織染色像。A, Bは脳全体の, C, Dは海馬CA1の染色像を示す<sup>6)</sup>

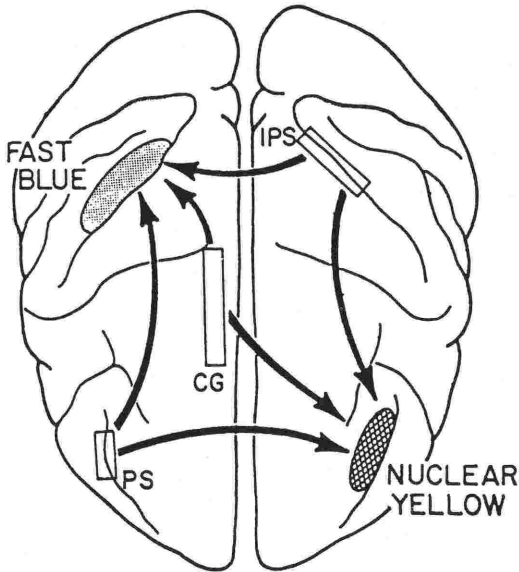


図3 蛍光色素を用いた二重標識法により同定された連合線維，交連線維の起始細胞検出部位。成熟猿を用いた実験により intraparietal sulcus (IPS), cingulate gyrus (CG), principal sulcus (PS) のいずれの領域においても，検出頻度は5%足らずと低いものの連合線維，交連線維とともに有する細胞が見いだされた<sup>10)</sup>

### 細胞あるいは細胞下レベルのコンパートメントと虚血性神経細胞障害

神経細胞の特徴である極性や空間的広がり象徴する構造が細胞体より伸びる樹状突起や軸索と神経終末の存在である。筆者らはこれら細胞レベルのコンパートメントの障害過程を計測する手段として，個々の領域に特異的に存在し，その形態の維持や機能に密接に関わる細胞骨格系の脳特異蛋白質をマーカーとした免疫組織化学的方法を用いた。すなわち，細胞体や樹状突起のマーカーとしてはカルパインなどのプロテアーゼにより容易に分解される微小管結合蛋白2 (microtubule associated protein 2: MAP2)<sup>7)</sup>を，また神経終末部のマーカーとしてはそのリン酸化がシナプス小胞の遊離と密接に関わるとされるシナプシン I (synapsin I: syn I) を各々用いた<sup>8)</sup>。その結果，片側脳虚血モデルを用いた検討により，虚血超早期(3分)の海馬 CA1 領域に MAP2 の免疫反応が低下した病変を検出し得る<sup>7)</sup>のに対し，同部の

syn I の免疫反応は虚血30分においてもなお低下を見ないことが明らかとなった<sup>8)</sup>(図2)。また，砂ネズミの一過性前脳虚血モデルを用いた検討でも，5分の前脳虚血後の再灌流により海馬 CA1 の錐体細胞の遅発性神経細胞壊死<sup>9)</sup>とともに MAP2 の免疫反応は全く消失するのに対し，syn I の免疫反応は何等の変化を示さなかった<sup>8)</sup>。これらの結果は，ともに細胞体や樹状突起が神経終末部に比し虚血に対してより脆弱であることを示唆している。このように，神経細胞の特異な形態の土台をなし，神経系に特に豊富に存在する細胞骨格系の脳特異蛋白質を分子マーカーとする手法は，とりもなおさず脳に特有な代謝系の一つに対する虚血の影響を検索する上できわめて有用といえる。

さらに，神経細胞には他細胞と複雑なネットワークを形成しシナプス結合を通じて遠隔領域の細胞とも互いに密接に連絡しているという特徴がある。図3は色素標識法を用いた猿の脳での検討により，成熟脳においても単一神経細胞から連合線維のみならず交連線維をも認める場合があることを示したものである<sup>10)</sup>。このような神経細胞の特徴は虚血による神経細胞や神経終末部の障害が虚血領域のみに留まらず，虚血領域の神経細胞体や神経線維あるいは神経終末部と連絡のある遠隔領域の神経細胞にも，機能的，生化学的ひいては形態的变化を招来することを意味する。筆者らはこの様な観点からの検討を進める上でも syn I が有用なマーカーになると考え，脳梗塞易発症砂ネズミを用いた検討を実施した<sup>8)</sup>。その結果，図4に示すごとく，脳梗塞易発症砂ネズミに30分間の片側脳虚血を課し，血流再開後24時間，3日，7日，28日にそれぞれ非虚血側脳半球の海馬歯状回の変化を検索したところ，再灌流24時間後では何等の病的変化を認めなかったが，3日後には主として病変側海馬の CA3 領域の神経細胞より入力を受けている歯状回分子層の内側1/3の領域に syn I の免疫反応の低下を認め(図4 B, F)，30分の虚血負荷により不可逆的損傷を受けた病変側海馬 CA3 細胞の脱落に伴う Waller 変性過程を捉えているものと推察された。一方，再灌流7日後にはこの免疫反応低下領域は明らかな縮小を示し(図4 C, G)，28日後には免疫反応低下領域はもはや認められなかった(図4 D)。この syn I

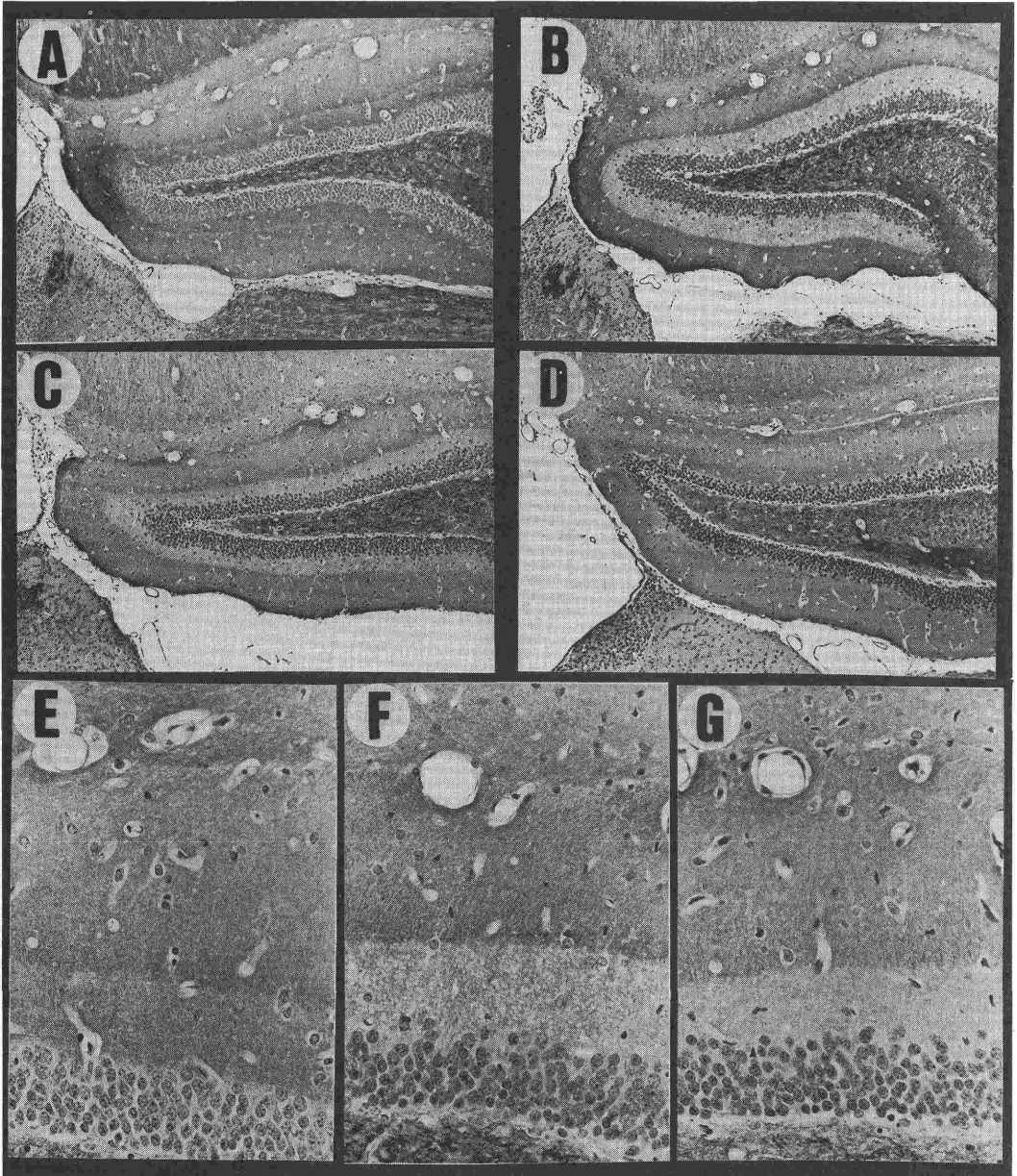


図4 脳梗塞易発症砂ネズミにおいて30分の右総頸動脈クリップの後血流を再開し、24時間 (A, E), 3日 (B, F), 7日 (C, G), 28日 (D) 後に抗 Syn I 抗体を用いた免疫組織化学的方法により認められた非虚血側海馬の歯状回分子層病変の消長. E, F, G はそれぞれ A, B, C の分子層の拡大像を示している<sup>8)</sup>

に対する免疫反応回復過程は、シナプス終末部の脱落に引き続いて生ずるシナプス再生を示唆するものと考えられた。

この現象に関しては、既に桐野ら<sup>11)</sup>により砂ネズミの片側脳虚血モデルを用いた研究結果が報

告されているが、筆者らの脳梗塞易発症砂ネズミの片側脳虚血モデルを用いた検討により Waller変性とシナプス再生現象を極めて再現性良く且つ明瞭に捉えることが可能であった。脳代謝の特異性には、前述の脳で多く発現される細胞骨格系蛋

白質やその他の脳特異蛋白質に関わる代謝系の如く量的、質的な特異性以外に環境変化に対する脳に特有な応答に関わる代謝の特異性の存在も想定される。虚血障害時に観察された Waller 変性とその後のシナプス再生現象もそのような神経系に特有な代謝応答の例と思われる。さらにこのシナプス再生現象に関わる要因の究明は、脳の可塑性の分子機構の究明にもつながるものと期待される。

### 虚血耐性現象の発現

神経細胞は、心筋細胞などとともに極めて長期の寿命を有する特異な細胞であり、本来各種環境ストレスに対する多様な防御、応答機構を発現してその生存を維持しているものと考えられる。その意味で虚血負荷に対する神経細胞の障害応答現象にも神経細胞に特有な代謝応答の存在が考えられる。虚血領域から離れた領域に観察された前述のシナプス再生現象もその一つではあるが、虚血領域において観察しうる神経細胞特有の応答現象については、これまで神経細胞の脆弱性などのため十分には検討されていなかった。虚血がある程度よりも強ければ様々な病的過程が作動し、虚血に最も脆弱な神経細胞はたとえ障害応答がみられるにしてもついには壊死に陥っていくものと考えられ、桐野<sup>9)</sup>により見いだされた遅発性神経細胞壊死現象もその好個の例と言える。しかしながら虚血の程度がより弱ければ神経細胞は本来自らが持つ修復能により虚血侵襲を乗り越えて生存し続けることができると考えられる。

予め軽度のストレスを負荷しておくことにより、次に加えられる本来致死的なストレスに対し抵抗性を有するようになる耐性現象は熱ショックストレスに際し広く知られている<sup>12,13)</sup>。筆者らは神経細胞にも虚血侵襲に際して同様な現象が生じうると考え一過性前脳虚血モデルを用いた検討を実施した。砂ネズミの一過性前脳虚血モデルでは僅か5分間の虚血により海馬 CA1 の神経細胞は遅発性神経細胞壊死に陥るが、2分虚血ではMAP2 の免疫反応の低下は観察されず、いったん脳内の高エネルギーリン酸化合物は枯渇しアミノ酸の蛋白質への取り込みも阻害されるが<sup>14)</sup>、その後回復し、虚血に最も脆弱な海馬 CA1 神経細胞も生存し続ける。そこでこの脳代謝に影響を及ぼし細胞に対してはストレスとなるが、細胞死か

らは免れる2分虚血を可逆的な虚血負荷と考え、5分虚血を不可逆的な虚血ストレスとしてとらえ実験を行った。その結果、致死的な5分虚血を負荷する24時間前または48時間前に2分虚血を負荷した群では半数以上の例で細胞壊死が殆どみられなくなっており、有意な保護効果が観察された。筆者らは本現象を虚血耐性現象と命名している<sup>15)</sup>が、本現象の発現機構には神経細胞に特有の代謝応答機構の存在が考えられる。最近の検討結果<sup>16)</sup>では、本現象は中枢神経細胞に普遍的に認められる現象と考えられ、その分子機構の解明は脳虚血病態の究明のみならずより基本的な脳の代謝応答機構の特異性を究明する上でもきわめて重要と思われる。

### おわりに

情報の臓器としての脳の特質を踏まえた脳代謝の特異性の究明なくして、脳虚血病態の真の解明は有り得ない。しかしながら、脳代謝の特異性の究明そのものがあまりにも大きな科学の究極のテーマでもあるため、時としてその膨大な新知識の集積は、脳虚血病態に大きく関わる重要な要因を埋没させかねない危険性をはらんでいるものと思われる。筆者自身もこれまでに、その成長し続ける膨大な知識の山を前にして幾度か逡巡した経験をもつが、同時に病態究明の立場から取り組む喜びも実感している。本稿において筆者は、脳虚血病態の究明に際して筆者自身が心がけている、中枢神経の構造と不可分な脳代謝の特異性に関する考えかたを提示することを試みたつもりである。脳虚血病態の究明に取り組まんとする研究者に本稿が少しでも役立つ事ができれば筆者の本望である。

### 文 献

- 1) 松本昌泰, 米田正太郎, 木村和文ほか: 脳の虚血障害代謝 24: 413-422, 1987.
- 2) G. M. Shepherd: Molecular neurobiology. Neurobiology, Oxford University Press, New York, pp. 13-38, 1988.
- 3) Sutcliffe, J. G., Milner, R. J., Gottesfeld, J. M., et al.: Control of neuronal gene expression. Science 225:1308-1315, 1984.
- 4) 磯辺俊明, 市村 徹, 奥山典生: 神経系特異蛋白質蛋白質核酸酸誌 35: 597-611, 1990.
- 5) 松本昌泰, 木村和文, 鎌田武信: 脳血管障害の成因解明に迫る実験モデル クリニシャン 35: 1004-



- 1010, 1988.
- 6) Kitagawa, K., Matsumoto, M., Oda, T., et al.: Prediction of stroke-prone gerbils and their cerebral circulation. *Brain Res.* **479**:263-269, 1989.
  - 7) Kitagawa, K., Matsumoto, M., Niinobe, M., et al.: Microtubule-associated protein 2 as a sensitive marker for cerebral ischemic damage: immunohistochemical investigation of dendritic damage. *Neuroscience* **31**:401-411, 1989.
  - 8) Kitagawa, K., Matsumoto, M., Sobue, K., et al.: The synapsin I brain distribution in ischemia. *Neuroscience*, in press, 1991.
  - 9) Kirino, T.: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. *Brain Res.* **239**:57-69, 1982.
  - 10) Schwartz, M. L., Goldman-Rakic, P. S.: Single cortical neurones have axon collaterals to ipsilateral and contralateral cortex in fetal and adult primates. *Nature* **299**:154-155, 1982.
  - 11) Kirino, T., Sano, K.: Changes in the contralateral dentate gyrus in mongolian gerbils subjected to unilateral cerebral ischemia. *Acta Neuropathol.* **50**:121-129, 1980.
  - 12) Gerner, E. W., Schneider, M. J.: Induced thermal resistance in Hela cells. *Nature* **256**:500-502, 1975.
  - 13) Riabowol, K. T., Mizzen, L. A., Welch, W. J.: Heat shock is lethal to fibroblasts microinjected with antibodies against hsp70. *Science* **242**:433-436, 1988.
  - 14) Nowak, Jr., T. S., Fried, R. L., Lust, W. D., et al.: Changes in brain energy metabolism and protein synthesis following transient bilateral ischemia in the gerbil. *J. Neurochem.* **44**:487-494, 1985.
  - 15) Kitagawa, K., Matsumoto, M., Tagaya, M., et al.: "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. *Brain Res.* **528**:21-24, 1990.
  - 16) Kitagawa, K., Matsumoto, M., Kuwabara, K., et al.: "Ischemic tolerance" phenomenon detected in various brain regions. *Brain Res.* in press, 1991.