

cGMPを指標として in vivo microdialysis 法により検討したのでここに報告する。

【方法】 Sprague-Dawley 系雄性ラットの線条体に刺入した microdialysis 用プローブを modified Ringer 液で灌流した。CO 曝露は、3,000 ppm、40 分間、の条件で行い、対照は室内の空気とした。

【結果及び考察】 CO を曝露すると線条体の NOx 生成が抑制されるとともに NO の co-product である Cit および NO の前駆体である Arg が減少した。CO 曝露中止後、NOx は徐々に回復したが Arg と Cit が低下したままであった。L-Arg 投与は CO による NOx の減少を軽減したが、D-Arg にはそのような効果は認められなかった。一方、NO は guanylyl cyclase を直接活性化して cGMP を増加させることが知られているが、CO 曝露は cGMP を上昇させた。この cGMP の上昇は NO 合成酵素 (NOS) 阻害薬により阻害されなかった。これらの知見より CO はラット線条体の NO 生成を抑制するが、NOS による NO 生成を介することなく cGMP を増加させることが示唆された。また、NO 生成の抑制には L-Arg の低下が一因となっていることが考えられた。

* PC-64.

新生仔 HIE モデルに対する免疫抑制剤および疎水性ペプチドの脳保護効果

(大学院単位取得・小児科)

○春原 大介

(小児科学)

武井 章人、西川 康、中田千香子

近藤 敦、塚本真貴子、高見 剛

宮島 祐、星加 明徳

【目的】 脳虚血モデル動物に対する FK506 など免疫抑制剤の脳保護効果が多く報告されているが、その免疫抑制作用は臨床応用に際し障害となる。近年、免疫抑制剤 FK506 と類似した活性部位を有し免疫抑制作用を持たない疎水性ペプチド Leu-Ile の脳保護効果が注目されつつある。今回我々はラット新生仔低酸素脳虚血再灌流(HI)モデルに対する FK506 および Leu-Ile の脳保護効果について検討した。

【方法】 日齢7の Wister 系ラットを用い、麻酔下に Sugita Aneurism Clip を使用して左総頸動脈を一時的に閉塞した後、8%の低酸素状態とし HI 負荷とした。1

時間後 21% 酸素に戻し、2 時間後 Clip を解除し再灌流させた。処置中はラットの体温を 37°C に保った。FK506 群、Leu-Ile 群はそれぞれ HI 負荷解除直後に FK506 (1 mg/kg)、Leu-Ile (1.5 mg/kg) を生食に溶解後、腹腔内投与し約 24 時間毎に計 7 回投与した。対照群には同量の生食を同様に計 7 回腹腔内投与した。両群ともに HI 負荷 8 日後に深麻酔下に大脳半球を摘出し、左右各大脳半球の重量を計測し比較した。また、組織学的にヘマトキシリン-エオジン染色にて神経細胞障害を評価した。

【結果】 FK506 群、Leu-Ile 群は対照群に比べ神経細胞障害を抑制し、障害側脳重量の減少を有意に抑えた。また、FK506 投与群では、対照群に比較して有意に体重増加率が低く、死亡率が高かったが Leu-Ile 投与群に死亡例は認めず、体重増加率も対照と比べ有意な差は認めなかった。

【結語】 今回、ラット新生仔 HI 脳障害モデルに対する FK506 および Leu-Ile の投与が脳保護効果を有することを認めた。また免疫抑制剤 FK506 は投与中の死亡例や体重増加不良を認めたのに対し、Leu-Ile はそれら副作用を認めず、臨床での応用が期待できることが示された。

PC-65.

振動刺激によるラット耳石形態の変化

(大学院四年・耳鼻咽喉科学)

○許斐 氏元

(耳鼻咽喉科学)

本橋 玲、清水 颯、鈴木 衛

良性発作性頭位めまい症などのめまい疾患の原因は、前庭より半規管に入りこんだ耳石による内リンパ流動やクプラの偏位と考えられている。臨床的には更年期女性や高齢者に多いとされており、また、側頭骨削開を伴う手術(鼓室形成術など)の後に頭位性眼振が認められることも報告されている。動物実験では物理的振動刺激により耳石が球形囊や卵形囊から流出することは報告されているが、更年期や高齢モデル動物で示した報告はない。

【方法】 生後 11~14 週のウィスターラットの卵巣を麻酔下に摘出し、更年期モデルラットを飼育した。また、生後 1 年以上飼育したラットを高年齢モデルラットとして使用した。耳手術用 burr を使い、正常ラットお

よび更年期、高齢モデルラットの頭頂部に麻酔下に一定時間の振動刺激を与え、断頭後に内耳を剖出した。実体顕微鏡下で平衡斑耳石の形態を観察した。

【結果】 振動刺激を0分間、5分間、10分間あたえたところ、正常ラットに比し更年期や高齢ラットは、耳石が前庭平衡斑から剥脱しやすい傾向があった。

【考察】 更年期女性や高齢者では耳石もしくは支持組織に何らかの形態変化が起き、耳石が剥脱しやすくなるため、良性発作性頭位めまい症が起りやすいと考察した。

PC-66.

携帯電話の電磁波はラット脳ミクログリアを活性化する—その組織像—

(病理学)

○工藤 玄恵、藤田 浩司、ニヤゼ・マデニヤテ
松山 永久

【はじめに】 携帯電話からの電磁波が脳へ影響するか否かについての白熱した論争は未だ決着をみないが、一目で誰もが納得できる結果が提示できればその議論も早晚終結するはずである。そこでわれわれは、形態学が最も得意とする視覚に訴える方法で、結果の可視化に努めた。

その目的成就に最もふさわしい細胞として、脳の皮質と髄質にほぼ均等に分布し、その微小環境変化をいち早く敏感に感知する能力を有し、直ちに形態変化するミクログリアを検索指標に選んだ。そして、GSM携帯電話マイクロ波が照射されたラット脳を純形態学的に観察した。その結果、ミクログリアは、明らかに照射後にその形状を静止型から活性化型に変貌させていることが判明した。

これは、わが国の医学・医療分野でこれまであまり関心が払われてきたとは言いがたい電磁波の健康に関わる見過ごすことのできない重大所見と考え、本医学会において報告する。

【材料と方法】 SDラット(9週)を3群に分け、それぞれをTEM cell装置内で915 MHzマイクロ波を全身平均specific absorption rate (SAR) 0.2, 2.0, 7.5 (W/Kg) 値で2時間照射した。照射後の各群をさらに24時間後(各群8匹ずつ)と72時間後(各群8匹ずつ)に観察する2群に分けた。対照のshamを(各時間12匹ずつ)作製した。深い麻酔下で灌流固定を施行し、

その24時間後に脳摘出した。脳前頭葉部を選び、ピブラトームを用いて100 μm厚標本を作製した。染色は、ミクログリアを特異的に認識するIba 1抗体(和光純薬製)を用い、免疫組織化学的染色を行った。

【結果】 Sham群のミクログリアは、24時間、72時間ともにいわゆる静止(休止)型の形状であった。それは、線香花火状にきれいに四方八方に屈曲進展するほぼ均等な幅の細い、しなやかな感のある基幹突起と、その突起表面に根毛様突起を有していた。

照射群では、SAR値に関係なく、ミクログリアは静止型から活性化型へ変貌していた。0.2 W/Kgの24時間で基幹突起はしなやかさを失い、不均一な太さとなり、細胞個々の形状は大きく二分できた。一つは、増殖傾向を示す突起のため叢状に見える細胞で、もう一つは、遊走能を示唆する偏在化や双極化像であった。2.0値の24時間も基本的に同じ変化であった。そして個体やSAR値の違いにより程度差はあったが、72時間時点、照射群のミクログリアは活性化型の形状のままであった。また7.5値の72時間後には貪食能の発現を示唆するアメーバ様細胞も認められた。

【考察】 携帯電話マイクロ波を一回2時間照射されたラット脳のミクログリアが静止型から活性化型へ変貌した事実は、電磁波暴露によってラット脳内が変調を来すことを組織学レベルで裏付けられた証拠所見と考える。

ミクログリアの活性化はいろんな神経疾患の発症や進行に深く関わっていることが知られている。そしてその活性化したミクログリアには神経保護作用がある一方、度が過ぎると逆に障害作用や貪食作用を発揮する、いわゆる功罪両面を持つ諸刃の剣的な細胞であることも知られている。したがって、電磁波照射後に起こったこの形態変貌は、電磁波が脳へ影響を及ぼすか否かを議論あるいは検証する上で絶対に看過できない重要情報である。

神経病変はしばしばpH、浸透圧、イオン環境の変化を伴う一方、ミクログリアはこうした微小環境の変動に敏感に応答する機構を備えているとされる。したがって、電磁波によるミクログリア活性化の機序のひとつとして、この時点では推察の域であるが、例えば、磁気共鳴画像(MRI)装置のように、電磁波照射により脳内の水分子のプロトン(水素原子核)がエネルギーを吸収したことで生じたイオン変化をミクログリア細胞膜のイオンチャンネルが感知した可能性が考えられる。もしこの考えが正しいとすれば、水分の多