

学 位 論 文 題 名

Oxygen metabolism and blood flow regulation  
in the activated area of rat somatosensory cortex:  
approaches by optical measurements

（光計測によるラット体性感覚賦活領野の酸素代謝  
および脳循環調節に関する研究）

学位論文内容の要旨

【背景と目的】脳のエネルギーは、従来、安静時、活動時のいずれの場合においても、グルコースの好氣的代謝経路によって産生されると考えられてきた。1988 年 Fox らにより神経活動時のエネルギー供給が解糖によって行われている可能性が示され、それ以来、脳血流の変化も含め脳活動とエネルギー代謝の関係について議論されてきたが、未だに明確な結論は出されていない。この疑問を解明していくためには、脳賦活領野内のエネルギー代謝の時間的、空間的プロファイルを知ることが不可欠である。

光計測は、ヘモグロビン(Hb)やミオグロビンなどの酸素飽和度の変化を通して、生体内の酸素濃度変化を *in situ* で連続的に測定できる。1996 年 Malonek らはネコの視覚野について光計測を行い、脳神経活動に伴って deoxy-Hb 濃度が一時的に増加すること (initial deoxygenation) を見出し、神経活動に伴う脳組織での酸素消費の増大、すなわち好氣的代謝反応の進行を示した。しかし、その後の同様な実験で得られた Hb 濃度変化のプロファイルは研究者間で異なっており、initial deoxygenation が、動物種、領野等に関係なく認められる事象であるかどうかという疑問が生じている。さらに、散乱体中の複雑な光の挙動を反映したスペクトルデータは解析が難しく、Hb 濃度変化が解析方法に大きく左右されるという根本的な問題もある。

本研究は、ラットの体性感覚野について、神経活動前後における反射光変化（光シグナル）を測定することにより Hb 濃度および酸素化状態の変化を明らかにし、脳神経活動時のエネルギー代謝反応を反映する、局所の酸素濃度変化について検討したものである。

【主な内容】

(1) 脳表の波長依存光路長の評価 (第 III 章) : 生体からの光シグナル解析を難しくしている、散乱体中における光挙動の特徴の一つは、光路長が波長に依存することである。脳表における光路長の波長依存性を調べるために、大脳皮質の光学的性質を模擬した数種のファントム試料（散乱係数  $1\text{--}5\text{ mm}^{-1}$ , Hb 濃度  $25\text{--}100\text{ }\mu\text{M}$ ）を調製し、 $500\text{--}650\text{ nm}$  の波長領域で吸収スペクトルを測定した。

散乱媒質中の Hb 反射スペクトルと透明溶液の透過スペクトルでは、その形状が大きく異なっていた。このことから、この波長領域においては、散乱媒質中における光路長の波長間の差

は無視できないことを確認した。一方、散乱係数および Hb 濃度差によるスペクトル形状の違いは、溶液の透過スペクトルとの違いに比べると小さく、予測される生体内の光学的変化の範囲内では、光路長の波長依存性変化は無視できると推測された。

(2) 散乱特性を考慮したスペクトル解析 (第 III 章、第 VI 章) : ファントム実験で得たスペクトルを、光路長を含んだみかけの吸収係数として用いることによる、波長依存の光路長を導入した解析を提案し、その妥当性を検討した。波長依存光路長を導入した手法は、光路長一定と仮定して解析した結果と比較して、より真の変化を反映した結果を与えることを示した。

(3) 神経活動に伴う脳表の光シグナルの計測 (第 IV 章) : 麻酔下のラットの左頭頂部頭蓋骨を、脳表が透けて見えるまで薄く削り、thinned skull window を作製した。window を通して白色光を照射し、右後脚末梢神経の電気刺激により体性感覚野を賦活したときの、脳表からの反射光を 500–650nm の波長領域について分光測定した。

光シグナルのプロファイルは、波長により 2 つのパターンに大別され、500–590 nm の波長領域では一相性の変化 (O.D.増加)、590–650 nm では二相性の変化 (O.D.増加とその後の減少) を示すことを明らかにした。

(4) 神経活動に伴う Hb 濃度変化 (第 VI 章) : 波長依存の光路長を導入した解析を用いて、刺激前後で得たラット脳表の光シグナルを解析し、Hb の酸素化 / 脱酸素化の変化および血流量変化を求めた。その結果、ラットの体性感覚野において、刺激開始から約 1.0–1.5 s に initial deoxygenation が観察されることを確認した。

また、代表的な波長における光シグナルの成分を調べ、それらの波長で脳表の画像を取得し、神経活動に伴う光シグナルのマッピングを試みた。

(5) 異なる刺激条件における光シグナルの比較 (第 VII 章、第 VIII 章) : 神経活動とエネルギー代謝の関係をさらに詳細に調べるために、3, 5 および 10 Hz の各周波数で、一定の回数だけ刺激を与えた場合の光シグナルおよび Hb 濃度変化のプロファイルの違いを検討した。

光シグナルの時間プロファイルは刺激周波数によって変化することが認められた。刺激開始からシグナルが現れ始めるまでの時間は、刺激周波数が高いほど短かく、シグナルの変化幅は、周波数が低いほど大きい傾向がみられた。一方、神経興奮の大きさに概ね対応する体性感覚誘発電位の振幅は、 $10\text{ Hz} < 5\text{ Hz} \leq 3\text{ Hz}$  となり、シグナルの変化幅と対応することがわかった。

【まとめ】光計測により、ラットの体性感覚野において、刺激開始後、脳血流の増加に先立つ Hb の脱酸素化を確認した。これにより、神経活動に伴う酸素消費の増大が明らかになり、神経活動時に必要なエネルギーの少なくとも一部は、好氣的代謝経路によって産生されていることが示唆された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 村 守

副 査 教 授 谷 口 和 彌

副 査 教 授 矢 澤 道 生

副 査 教 授 赤 池 忠 (大学院歯学研究科)

## 学 位 論 文 題 名

### Oxygen metabolism and blood flow regulation in the activated area of rat somatosensory cortex: approaches by optical measurements

(光計測によるラット体性感覚賦活領域の酸素代謝  
および脳循環調節に関する研究)

本学位論文はラットの体性感覚野について、神経活動前後における反射光変化（光シグナル）を測定することにより Hb 濃度および酸素化状態の変化を明らかにし、脳神経活動時のエネルギー代謝反応を反映する、局所の酸素濃度変化について検討したものである。生体からの光シグナル解析を難しくしている散乱体中における光挙動の特徴の一つは、光路長が波長に依存することである。脳表における光路長の波長依存性を調べるために、大脳皮質の光学的性質を模擬した数種のファントム試料（散乱係数  $1.5\text{ mm}^{-1}$ , Hb 濃度  $25\text{--}100\text{ }\mu\text{M}$ ）を調製し、 $500\text{--}650\text{ nm}$  の波長領域で吸収スペクトルを測定した。

散乱媒質中の Hb 反射スペクトルと透明溶液の透過スペクトルでは、その形状が大きく異なっていた。このことから、この波長領域においては、散乱媒質中における光路長の波長間の差は無視できないことを確認した。一方、散乱係数および Hb 濃度差によるスペクトル形状の違いは、溶液の透過スペクトルとの違いに比べると小さく、予測される生体内の光学的変化の範囲内では、光路長の波長依存性変化は無視できると推測された。

次に麻酔下のラットの左頭頂部頭蓋骨を、脳表が透けて見えるまで薄く削り、thinned skull window を作製した。window を通して白色光を照射し、右後脚末梢神経の電気刺激により体性感覚野を賦活したときの、脳表からの反射光を  $500\text{--}650\text{ nm}$  の波長領域について分光測定した。光シグナルのプロファイルは、波長により 2 つのパターンに大別され、 $500\text{--}590\text{ nm}$  の波長領域では一相性の変化（O.D. 増加）、 $590\text{--}650\text{ nm}$  では二相性の変化（O.D. 増加とその後の減少）を示すことを明らかにした。

波長依存の光路長を導入した解析を用いて、刺激前後で得たラット脳表の光シグナル

を解析し、Hbの酸素化/脱酸素化の変化および血液量変化を求めた。その結果、ラットの体性感覚野において、刺激開始から約1.0-1.5 sに initial deoxygenation が観察されることを確認した。また、代表的な波長における光シグナルの成分を調べ、それらの波長で脳表の画像を取得し、神経活動に伴う光シグナルのマッピングを試みた。

光計測により、ラットの体性感覚野において、刺激開始後、脳血流の増加に先立つHbの脱酸素化を確認した。これにより、神経活動に伴う酸素消費の増大が明らかになり、神経活動時に必要なエネルギーの少なくとも一部は、好氣的代謝経路によって産生されていることが示唆された。

以上の結果は神経活動時における脳酸素代謝に新しい知見を与えたものであり、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格があるものと認める。