

論文審査の要旨

報告番号	総研第 499 号	学位申請者	阿部 正治	
審査委員	主査	柴田 昌宏	学位	博士 (医学)
	副査	宮田 篤郎	副査	浅川 明弘
	副査	田川 義晃	副査	柏谷 英樹

Diurnal Variation of Melatonin Concentration in the Cerebrospinal Fluid of Unanesthetized Microminipig

(無麻酔下マイクロミニピッグにおける脳脊髄液メラトニン日内変動)

解剖・生理学的にヒトとの類似点が多いマイクロミニピッグは睡眠や活動量の解析モデルとして用いられており、光や食事、体温と睡眠との関連が報告されている。睡眠・行動解析研究の一環として、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中のメラトニンや脳内代謝産物の評価は重要であり、本研究で申請者らはマイクロミニピッグの CSF 採取法の確立を目的に、①くも膜下腔造影 CT ②腰仙椎部の解剖学的検討 ③腰部・大槽 CSF 中カテコラミン代謝物濃度の比較 (HPLC で測定)、④カテーテル留置後の回復期間 (CSF 中の血算、生化学所見)、⑤血漿・大槽 CSF 中のメラトニンとアミノ酸 (グルタミンとアラニン) の日内変動に関して検討を行った。その結果、本研究で以下の知見が得られた。

- 1) マイクロミニピッグのくも膜下腔造影 CT では大槽に最も広い造影スペース (2.5 mL) が認められ、脊髄くも膜下腔の体積は体重換算でヒトに近い容量だった (ヒト: 1.25 mL/kg、マイクロミニピッグ: 1.08 mL/kg)。
- 2) マイクロミニピッグの腰膨大部は腰仙椎間隙より 1-2 椎体上方にあり、脊髄損傷による下肢麻痺のリスクや解剖学的構造を考慮すると、穿刺は腰仙椎間隙が望ましい。
- 3) 大槽 CSF は、腰部 CSF と比較してドーパミン代謝物である 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid や homovanillic acid がより高濃度に認められた。
- 4) カテーテル留置後の回復期間を赤血球数、LDH、CK を指標に判断すると、14 日以上設けることが望ましい。
- 5) 本法で採取した大槽 CSF でも、メラトニン濃度の生理的な日内変動は確認でき、グルタミンやアラニンの変動は小さいものだった。また大槽 CSF 中のメラトニン濃度は血漿よりも高かった。

本研究は、マイクロミニピッグにおける大槽 CSF 採取法を検討し、さらに大槽 CSF においてもメラトニンが生理的な日内変動を示すことを明らかにした。また大槽 CSF 中のメラトニンは血漿より高値を示しており、松果体から血行性の分泌以外に、CSF に対して直接メラトニンを分泌するという、既報に矛盾しない結果がマイクロミニピッグにおいても確認できた。メラトニンは睡眠以外にも抗酸化作用、性周期などに関わることが知られており、CSF 中に認められる高濃度のメラトニンが果たす役割など、さらなる追求が必要である。

睡眠、活動量、体温などの評価が可能なマイクロミニピッグにおいて、睡眠障害や認知症、慢性疲労症候群など疾患との関連、薬物動態試験などへの応用が期待される点で興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。