

平成 21 年 5 月 19 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007-2008

課題番号：19591825

研究課題名 (和文) 急性脳虚血における白質病変の重要性と治療に関する研究

研究課題名 (英文) Importance of treatment of cerebral white matter damage following acute cerebral ischemia

研究代表者 中尾 慎一 (NAKAO SHINICHI)
 関西医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：10207714

研究成果の概要：

ラット 5 分間心肺停止モデルによる全脳虚血 1 週間後に、海馬 CA1 に限定された神経細胞体の傷害とミクログリアの活性化が認められたが、神経軸索の傷害は見られなかった。虚血 2 週間後には、神経細胞体傷害の新たな広がりや重症化は認められなかったが、著明な神経軸索の傷害が認められた。これらの神経細胞体傷害と神経軸索傷害は、心肺再開 60 分後に投与した抗酸化薬エダラボンにより、コントロールレベルにまで抑制された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：全脳虚血、脳灰白質、脳白質、神経軸索、海馬、エダラボン、活性酸素

1. 研究開始当初の背景

脳白質は神経軸索やグリア（特にオリゴデンドログリア）より構成され、神経細胞体やグリアが主である灰白質とは構成成分が異なる。白質病変は、加齢や高血圧患者で増加し、認知機能障害、歩行障害など臨床徴候との強い関連が認められている。心肺停止や脳梗塞

などの急性脳虚血では、これまで主に灰白質病変に重点がおかれてきたが、白質自体も虚血に脆弱であり (Stroke 1996; 27: 1641-7) 急性脳虚血においても重要な要素であることが認識されている (Eur J Pharmacol 1999;375:41-50)。これまで動物実験で有効とされてきた薬物の多くが、臨床においてそ

の有効性が実証されない理由の一つとして、薬物の灰白質傷害に対する有効性のみが調べられていて、白質病変に対する有効性が無視されていた事が指摘されている (Trends Pharmacol Sci 2003;24:402-8; Stroke 2002;33:2123-36)。というのは、急性脳虚血モデルとして頻用されるラットなどのげっ歯類の脳は白質の占める割合がヒトに比べて極端に少ないことや、白質傷害は灰白質傷害とはメカニズムや薬物感受性において大きな違いがあるためである (Eur J Pharmacol 1999;375:41-50; Brain Res Protoc 1998;2:315-22; Stroke 2000;31:1709-14)。白質は脳機能に重要な役割を果たしているため、灰白質傷害だけではなく白質傷害に対する保護作用を調べることも、**Total brain protection** を目指すためには重要であることが認識されだしている。

2. 研究の目的

心肺停止モデルによる急性全脳虚血における灰白質（神経細胞体）傷害と白質（軸索）傷害の脳の部位、時間的経過、重症度を調べる。さらに、灰白質傷害のみならず白質傷害に対しても有効な薬剤を見出すことが本研究の目的である。手始めに、日本で臨床使用可能な抗酸化薬エダラボンの有効性を調べる。

3. 研究の方法

オスSDラットをイソフルラン麻酔下に気管内挿管し、人工呼吸停止とエスモロールを用いて5分間の心肺停止を誘導した。呼吸再開と下降大動脈よりエピネフリン・重炭酸・ヘパリン入りの酸素

化血液を逆行性注入することにより心拍を再開させた。ラットを以下の4群に分けた。シャム群：手術操作は行うが、心肺は停止させない。虚血群：心拍再開直後に生食を静脈内投与。エダラボン1群：心拍再開直後にエダラボン 3 mg/kg を投与した。エダラボン2群：心拍再開60分後にエダラボン3 mg/kg を投与した。

1週間後、もしくは2週間後に脳スライスを作成し、神経細胞体傷害はクレシルバイオレット染色とMAPII免疫染色で、ミクログリアはIba1の免疫染色、軸索傷害は β APPの免疫染色で評価した。

4. 研究成果

心肺停止1週間後に、海馬CA1の神経細胞体傷害とミクログリアの活性化が認められたが、同部位の軸索傷害は認められなかった。2週間後にはCA1の神経細胞体傷害のさらなる進行は認められなかったが、著明な軸索傷害が認められた。狭義の意味での白質である脳梁の軸索傷害も2週間後に認められた。心拍再開60分後に投与したエダラボンにより、ミクログリアの活性化、CA1の神経細胞体傷害と軸索傷害すべてが有意に抑制された。

活性化ミクログリアは活性酸素種を産生し細胞傷害に働くとともに、活性酸素種によって活性化される。エダラボンは抗酸化作用を通して神経細胞体のみならず神経軸索傷害も抑制すると考

えられる。また、心拍再開 60 分後に投与しても有効であることから、エダラボンの全脳虚血に対する臨床での有効性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Kubo K, Nakao S, Kawabata Y, Nishimae H, Masuko S, Shingu K. An unusual case of airway obstruction at the tip of an endotracheal tube caused by insertion of a nasogastric tube. *J Anesth*, 22: 52-4, 2008、査読有
2. Kubo K, Nakao S, Jomura S, Sakamoto S, Miyamoto E, Xu Y, Tomimoto H, Inada T, Shingu K. Edaravone, a free radical scavenger, mitigates both gray and white matter damage after global cerebral ischemia in rats. *Brain Res*, in press、査読有
3. 中尾慎一、宮本悦子、阪本幸世、上村幸子、増澤宗洋、久保古寿江、叶多知子、新宮興、急性脳虚血における脳白質保護の重要性、*蘇生*、27: 1-6、2008、査読有
4. Mizota T, Miyawaki I, Enoki T, Nakao S. Massive prosthetic valve thrombus in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 21: 434-5, 2007、査読有

5. 中尾慎一、新宮興、臨床医学の展望、*麻酔科学：医事新報*、4319: 28-32、2007、査読無し

[学会発表] (計 7 件)

1. 久保古寿江、上村幸子、宮本悦子、阪本幸世、中尾慎一、新宮興、ラット心肺停止・再灌流モデルにおけるエダラボンのミクログリア活性化と神経細胞傷害に対する影響、第 13 回日本神経麻酔・集中治療学会、大阪、2009
2. Kubo K, Jomura S, Nakao S, Shingu K. The rat hippocampal CA1 astrocytes were activated after transient global cerebral ischemia by cardiac arrest. The 14th World Congress of Anaesthesiologists, Cape Town, 2008
3. Nakao S, Hatano K, Sumi C, Nikaido Y, Shingu K. Sevoflurane causes more prolongation of the QT interval in the aged than younger people. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Orland, 2008
4. Sumi C, Nakao S, Hatano K, Ikeda S, Shingu K. The effect of sevoflurane and propofol with or without droperidol on the QT interval. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists, Orland, 2008
5. Kubo K, Jomura S, Miyamoto E, Shingu K, Nakao S. Axonal damage follows neuronal damage in the rat hippocampus by global cerebral ischemia. Annual Meeting of

American Society of
Anesthesiologists, Orland, 2008

6. 久保古寿江、上村幸子、宮本悦子、阪本幸世、中尾慎一、新宮興、ラットの心肺停止再灌流モデルでは、海馬 CA1 領域で神経細胞が障害され、 β -amyloid precursor protein (β APP) の蓄積も亢進する、日本麻酔科学会第 55 回学術集会、横浜、2008

7. Nakao S, The effects of propofol on the sigma-1 receptor. World congress of total intravenous anesthesia, Venice, 2007

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 慎一 (NAKAO SHINICHI)
関西医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10207714

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者