

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08897

研究課題名(和文)スーパーオキシドリッチ環境が脳虚血再還流に与える影響

研究課題名(英文)The effects of superoxide-rich environment on cerebral ischemia and reperfusion

研究代表者

井上 聡己 (Inoue, Satoki)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：50295789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：SODはフリーラジカルからの障害を軽減する働きがあるため、スーパーオキシド負荷後にSODがアップレギュレーションしている場合、フリーラジカルが増加するような状態、つまり虚血再灌流時に組織障害が軽減される可能性がある。しかしながらスーパーオキシド負荷によりプレコンディショニング効果は顕著ではなかった。予想とは逆に虚血後のスーパーオキシド負荷は脳障害を悪化させる可能性が示唆され、組織学的にも行動学的にもその傾向はみられるようである。現在この研究ははまだ進行中である。スーパーオキシド発生装置は空気清浄機などにも応用されており人体への影響も今後考慮するためにも当該実験は価値があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

スーパーオキシドリッチな環境は空気清浄機のために日常的にさらされやすい環境である。障害を与えない程度のスーパーオキシド負荷はSOD活性に影響を与えスーパーオキシドに対する耐性を増強するかもしれない。この環境下では虚血後再灌流時に多量に発生する組織障害性のあるスーパーオキシドに対し少なからず影響を与えようと考えられる。これらのことからスーパーオキシドリッチな環境での虚血に対する影響は今後の我々の生活スタイルに関係することであり研究する意義は高く、今後も進めていく内容と思われる。

研究成果の概要(英文)：Superoxide can induce reperfusion injury after cerebral ischemia. However, subclinical superoxide load may give cerebral protection through preconditioning mechanism. Subclinical superoxide is easily provided by commercially available air purifiers. We exposed rats to subclinical superoxide through a air purifier. And, we investigated how reperfusion injury after cerebral ischemia could be affected in superoxide rich environments. Superoxide rich environment activated SOD activity; however, this activity was reduced more after reperfusion in the superoxide rich environment. Histological injury and behavioral malfunction were not so apparent.

研究分野：集中治療

キーワード：脳虚血 スーパーオキシド SOD

1. 研究開始当初の背景

蘇生後脳症の成因の一つに Superoxide を主としたフリーラジカルによる虚血再灌流障害があげられる。近年放電プラズマ法により環境中に容易に Superoxide を含むクラスターイオンを作成することが可能であるが、このレベルの Superoxide は組織障害をもたらさずに生体の Superoxide dismutase (SOD)活性を上昇させる可能性がある。これを利用すれば生体は再灌流障害に対する耐性を獲得できる可能性がある。従来、虚血耐性を得る Preconditioning には生体に死には至らないが重篤な負荷を負わせる必要があった。しかし、この方法であると障害を与えることなく Preconditioning 効果を得ることが期待できる。

2. 研究の目的

当研究の目的は虚

血前の Superoxide 含有環境暴露が SOD 活性を上昇させ脳虚血再灌流障害を軽減するかを検討することである。また、虚血後からの Superoxide 含有環境暴露の SOD 活性と脳虚血再灌流障害への影響も検討する。

3. 研究の方法

実験 1 Superoxide 含有環境は脳内の SOD 活性に影響を与えるか? : 対象は 300 - 400g の SD ラット (20 匹)。1, 2, 24 時間および 1 週間、Superoxide 含有環境を市販の産生装置にて調節した飼育箱において飼育したラット (各 n=10) と一般的な飼育箱で 1 週間飼育されたラット (n=10) に分ける。イオン環境の測定はイオン測定器にて測定する。飼育期間後に麻酔下に断頭し脳から海馬組織を摘出し、海馬の SOD 活性評価のために供する。SOD 活性測定には市販のキットを用いる。

実験 2 虚血前の Superoxide 含有環境は脳虚血損傷を軽減するか? : 対象は 300 - 400g の SD ラット (40 匹)。1 週間 Superoxide 含有環境を市販の産生装置にて調節した飼育箱において飼育したラット (n=20) と一般的な飼育箱で飼育されたラット (n=20) に分ける。1 週間後 10 分間の虚血により前全脳虚血負荷を達成する。虚血後は両群とも通常環境下で回復させる。神経学的評価として虚血後 4 日目から 7 日目まで水迷路負荷を与える。1 週間後、神経学的評価の後、全身をホルマリン固定し脳を取り出し HE 染色の後、海馬 CA1, CA3, DG の神経細胞死の割合を評価する。

実験 3 虚血後からの Superoxide 含有環境は虚血後早期の SOD 活性に影響を与えるか? : 対象は 300 - 400g の SD ラット (20 匹)。虚血前は通常環境下で飼育する。実験 2 と同様にイソフルラン全身麻酔下に 10 分間の虚血により前全脳虚血負荷を達成する。虚血後 Superoxide 含有環境において飼育したラット (n=10) と一般的な飼育箱で飼育されたラット (n=10) に分ける。2 時間後に麻酔下に断頭し脳から海馬組織を摘出し、海馬の SOD 活性評価のために供する。

実験 4 虚血後の Superoxide 含有環境は虚血脳損傷に影響を与えるか? : 対象は 300 - 400g の SD ラット (40 匹)。実験 3 と同様に前全脳虚血負荷を達成する。虚血後 1 週間 Superoxide 含有環境において飼育したラット (n=20) と一般的な飼育箱で飼育されたラット (n=20) に分ける。実験 2 と同様に神経学的評価として虚血後 4 日目から 7 日目まで水迷路負荷を与える。1 週間後、神経学的評価の後、全身をホルマリン固定し脳を取り出し HE 染色の後、海馬 CA1, CA3, DG の神経細胞死の割合を評価する。

4. 研究成果

スーパーオキシド負荷によりプレコンディショニング効果は顕著ではなかった。予想とは逆に虚血後のスーパーオキシド負荷は脳障害を悪化させる可能性が示唆され、組織学的にも行動学的にもその傾向はみられるようである。SOD 活性もこの結果に平行した動きを見せたため、スーパーオキシド負荷による今回の現象は SOD を介したものである可能性が高いと推測される。現在この研究はいまだ進行中である。スーパーオキシド発生装置は空気清浄機などにも

応用されており人体への影響も今後考慮するためにも当該実験は価値があるものと考えられる。コロナ禍などの影響があり実験が遅れた影響があり、学会発表ができる段階にやっと入ったところである。今後、これらの結果をまとめて論文化していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 植村景子、井上聡己
2. 発表標題 Superoxide rich環境がsuper oxide dismutase活性に与える影響
3. 学会等名 （代）0回日本麻酔科学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川口 昌彦 (Kawaguchi Masahiko) (60275328)	奈良県立医科大学・医学部・教授 (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------