

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592278

研究課題名(和文) 脊髄再生は運動および感覚機能を正常に回復できるか？脊髄機能モニタリングによる解析

研究課題名(英文) Edaravone exhibits neuroprotective effects in rats following acute spinal cord injury

研究代表者

飛田 俊幸(Tobita, Toshiyuki)

新潟大学・医歯学総合病院・講師

研究者番号：80262442

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：脊髄損傷は運動および感覚神経障害を伴う。エダラボンによって過剰産生したフリーラジカルを制御できれば、脊髄損傷の治療に有効な可能性がある。ラットを全身麻酔し錘を脊髄に加重したのちに、脊髄運動誘発電位を記録した。脊髄損傷によって振幅は完全消失に至った。エダラボン(3 mg/kg/h)群、メチルプレドニン群、生食群の3群に分けて振幅の経時的变化を解析したところ、それぞれ60%、5%、2%の回復が認められた。したがって、エダラボンは脊髄損傷の治療に有効であることが示唆され、ステロイド大量療法に代わる超急性期脊髄損傷の新しい治療薬として期待される。

研究成果の概要(英文)：Spinal cord injury (SCI) resulting from high-intensity trauma can lead to severe neurological sequelae. The purpose of the present study was to clarify via electrophysiological methods whether edaravone improves motor functional outcomes and thereby represents a therapeutic strategy in the early acute stage of SCI. Following an intraperitoneal injection of urethane, rats were mounted on a stereotaxic frame, and laminectomies were carried out to expose the spinal cord. Signal conduction in the motor pathways was assessed using spinal motor evoked potentials (MEPs). SCI was induced via extradural placement of a 10-gram weight. Following the contusion, the amplitude of spinal MEPs recovered to 60% of baseline in edaravone (3 mg/kg/h)-treated rats. Our electrophysiological analysis indicates that spinal cord conduction is better preserved following edaravone. Edaravone may maximize motor functional recovery following SCI and represent a novel therapeutic strategy for acute SCI.

研究分野：医歯薬学

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：エダラボン 脊髄 損傷

1. 研究開始当初の背景

(1) 社会的背景

脊髄損傷は、外傷、脊髄虚血などによる脊髄組織の損傷によって発症し、運動および感覚神経障害を伴う。四肢麻痺は受傷後の quality of life に大きく影響する。現在の標準的治療法は、ステロイド大量療法であるが呼吸器などに合併症が多く、効果も議論の余地がある。

(2) 脊髄損傷の病態

脊髄損傷は外力による神経壊死、断裂など損傷時の直接的な一次損傷と、それに続く炎症性サイトカイン、フリーラジカルの過剰産生などの細胞応答による二次損傷により自己崩壊的な組織障害を惹起し、脊髄損傷が増悪する。

2. 研究の目的

ハイドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) 等のフリーラジカルの過剰産生は、脊髄損傷が重篤になる原因の一つにあげられている。したがって、フリーラジカル消去薬であるエダラボンによって連鎖反動的な酸化還元状態を制御できれば、脊髄損傷の治療に有効な可能性がある。しかしながら、エダラボンが脊髄損傷の増悪の抑制および回復にどのような影響を及ぼすのか不明な点が多い。

本研究の目的は、脊髄の保護作用を有するとされるエダラボン、さらに、トシリズマブおよびデクスメトミジンによる脊髄損傷に伴う脊髄誘発電位の変化を解析し、それらの薬剤が脊髄損傷の新しい治療薬になりうるかを解明することである。

3. 研究の方法

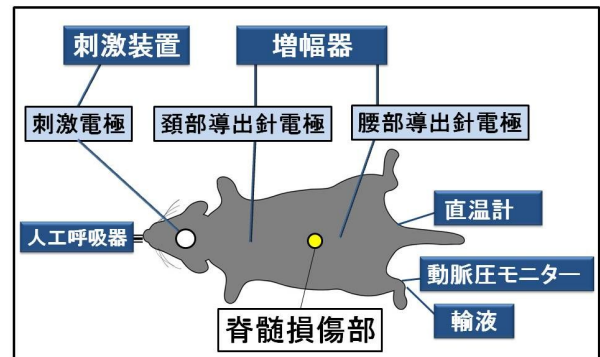
(1) 脊髄損傷モデルラットの作成

Wistar 系雄性ラットを使用し、ウレタンに

よる全身麻酔によって苦痛を除去した。人工呼吸管理のうえで、経静脈的に薬剤を投与するために静脈カテーテルを留置した。胸椎椎弓を穿孔し、錘を脊髄に加重した。

(2) 脊髄誘発電位の記録

脊髄運動誘発電位は、頭部に設置した銀ボール電極から経頭蓋的電気刺激 (日本光電製) をして腰膨大部近傍に設置した導出電極より誘発電位を記録し振幅を解析した。体性感覚誘発電位は下肢に留置した刺激電極より電気刺激し頭部に留置した電極より導出した。

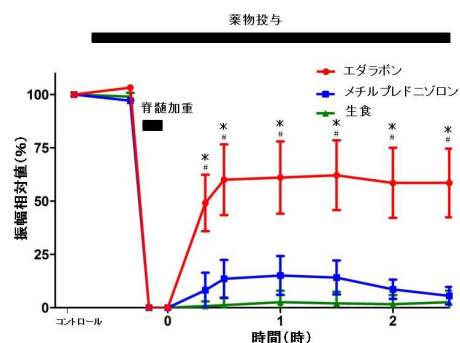


脊髄損傷モデルラットにおける誘発電位導出の模式図

4. 研究成果

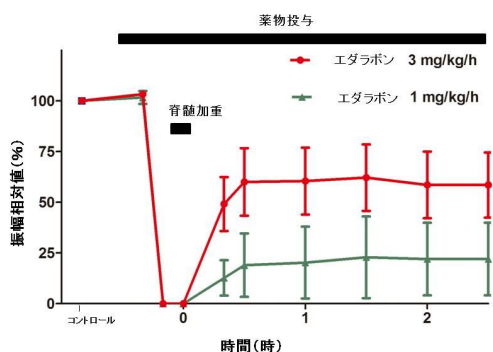
(1) 脊髄運動誘発電位の変化

脊髄運動誘発電位の振幅は、脊髄の加重によって完全消失に至った。エダラボン (3 mg/kg/h) 群、メチルプレドニロン群、生食群の3群に分けて振幅の経時変化を解析したところ、それぞれ60%、5%、2%の回復が認められた。

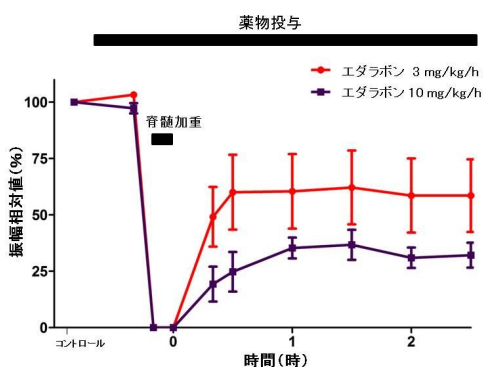


(2) 投与量による回復の変化

エダラボンの至適投与量を検討するために、臨床用量エダラボン(3 mg/kg/h)群と低用量エダラボン(1 mg/kg/h)群の2群間で振幅の経時変化を比較検討した。臨床用量群では60%の振幅が認められたのに対して、低用量群では20%の回復にとどまった。



さらに、高用量(10 mg/kg/h)についても検討したところ、低用量(1 mg/kg/h)群より振幅の回復率は高かったものの、臨床用量エダラボン(3 mg/kg/h)を上まえることはなかった。



この理由として、エダラボンはフリーラジカルを消去して無害化した後に、それ自身が低活性ラジカルに変化する。そのため高用量のエダラボンの投与によって、低活性ラジカルが過剰蓄積をきたし、電位の回復に影響を及ぼしたのではないかと推察される。

(3) 体性感覚誘発電位の変化

脊髄損傷後の感覚神経の経時変化を検討するために、体性感覚誘発電位を記録した。損傷直後に potential のピークは完全に消失したが、回復期は緩徐なピークとなった。

(4) その他の薬剤による誘発電位の検討

損傷脊髄内のグリア瘢痕組織中の細胞外基質には軸索伸展阻害因子として IL-6 シグナルが存在する。阻害因子を拮抗すれば、二次損傷を抑制できる可能性がある。抗 IL-6 レセプター抗体(トシリズマブ)0.1 mg/kg 投与群は脊髄運動誘発電位の回復を認めなかった。

同様に、 α 2 受容体作動薬(デクスメトミジン)の脊髄保護作用を検討したが、脊髄損傷後の脊髄運動誘発電位に有意な回復は認められなかった。

(5) 将来の展望

脊髄損傷後の脊髄運動誘発電位の振幅において、エダラボン(3 mg/kg/h)で最も回復率が高かった。エダラボンはフリーラジカル消去によって脊髄損傷の増悪を抑制し脊髄機能の再生効果を高める可能性を有することが示唆された。臨床においてエダラボンはステロイド大量療法に代わる超急性期脊髄損傷の新しい治療薬として期待される。

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 1 件)

脊髄機能モニタリングと麻酔管理
石井 秀明、飛田俊幸、河野 達郎、馬場洋
臨床麻酔、査読無
2012 (36) 1294-1303

[学会発表](計 3 件)

ラットの脊髄運動誘発電位によるエダラボンの脊髄保護作用
石井 秀明、飛田俊幸
第 78 回新潟麻酔懇話会
2013 年 11 月 30 日
新潟市

研究者番号：

ラットの脊髄運動誘発電位によるエダ
ラボンの神経保護作用の検討
石井 秀明、飛田俊幸、河野 達郎、馬場洋
日本麻酔科学会第 60 回学術集会
2013 年 5 月 24 日
札幌市

ラットの脊髄誘発電位による新しい中
枢神経蘇生法
石井 秀明、飛田俊幸
第 76 回新潟麻酔懇話会
2012 年 12 月 1 日
新潟市
〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飛田 俊幸 (TOBITA Toshiyuki)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：80262442

(2) 研究分担者

石井 秀明 (ISHII Hideaki)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号：60529775

河野 達郎 (KOHNO Tatsuro)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：00313536

(3) 連携研究者

()