

論文内容の要旨

報告番号	氏名	堀内 薫
Betulinic acid prevents lesion growth after venous ischemia in rats (和訳)Betulinic acidのラット静脈虚血進行抑制効果について		

論文内容の要旨

【背景/目的】発生した脳梗塞に対する治療の基本はペナンプラ領域における神経細胞死を出来るだけ抑制することである。我々は、ペナンプラ類似領域を有する脳静脈閉塞モデルを使用して様々な知見を重ねてきた。一方、漢方薬Zizyphi Spinosi semen (ZSS) の一成分であるBetulinic acid (BA) がヒト内皮細胞を使用した研究においてendothelial nitric oxide synthase (eNOS) の発現を増加させ、NADPHの発現を減少させることが報告されている。これは脳虚血下では組織保護性に作用すると考えられる。また脳外科手術において静脈虚血は緩徐に進行し、その治療域は一般に動脈虚血よりも広いと考えられている。今回、ラット静脈閉塞モデルを使用し、静脈閉塞後にBAを投与した際の病変抑制効果について検討した。

【方法】18匹の雄性wistarラットを無作為に2群に分け、KCLによるcortical spreading depression (CSD) の誘発を併用し、光凝固法によって隣接する2本の脳皮質静脈を閉塞させた。静脈閉塞後BA(30mg/kg)あるいはvehicle(DMSO)を7日間の経口投与を行った後に灌流固定を行い、梗塞体積及び3-nitrotyrosine/caspase-3の発現を評価した。

【結果】生理学的データ(体重・血圧・血液ガス等)や静脈閉塞中のCerebral blood flow(CBF)、CSDは各群間の有意差は認められなかった。control群では梗塞体積は $3.81 \pm 2.21 \text{mm}^3$ 、BA群では $1.90 \pm 1.1 \text{mm}^3$ であり、BA投与は静脈梗塞を著明に縮小させた($P=0.017$)。3-nitrotyrosineは梗塞巣周辺に、caspase-3は静脈閉塞させた同側大脳半球に散在性に発現していた。しかしながら静脈閉塞7日後の3-nitrotyrosine/caspase-3の発現には両群間で有意差は認めなかった。

【結論】BAは、ラット脳静脈梗塞モデルにおいて神経保護効果が認められた。この知見は、BAが脳静脈虚血に対する治療薬となりうることを示唆される。