

氏名(生年月日)	ミツ 光 ヤマ 山 テツ 哲 リュウ 滝
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2268 号
学位授与の日付	平成 16 年 6 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Role of a synthetic pyrimidine compound, MS-818, in reduction of infarct size and amelioration of sensorimotor dysfunction following permanent focal cerebral ischemia in rats (ラット脳梗塞モデルにおける合成ピリミジン誘導体 (MS-818) による脳梗塞巣縮小効果と運動感覚機能改善効果の検討)
主論文公表誌	Journal of Neurosurgery 第 96 巻 第 6 号 1072-1076 頁 2002 年
論文審査委員	(主査) 教授 堀 智勝 (副査) 教授 岩田 誠, 山口 直人

論文内容の要旨

〔目的〕

神経栄養因子による神経保護作用は数多く報告されているが、高分子蛋白質であるために血液脳関門を通過しにくいことや、低血圧、体重減少などの副作用が指摘されている。一方、合成ピリミジン誘導体のひとつである MS-818 は、損傷末梢神経モデルや神経培養細胞において、その神経保護作用がいくつか報告されており、その分子量は 349.4 と低い。

今回、我々は局所脳虚血モデルにおける MS-818 の神経保護作用の有無について検討した。

〔方法〕

300g 前後の雄 Sprague-Dawley rat に、血圧、体温、血液ガスなどを測定しつつ、顕微鏡下に右中大脳動脈閉塞モデルを作製した。ラットを 4 群に分け (それぞれ $n=10$)、脳梗塞発症時と発症 24 時間後に MS-818 (1, 5, 10 mg/kg) あるいは control (PBS) を投与した。48 時間後に brain section を作製し、脳梗塞巣の大きさを測定した。なお、脳梗塞巣全体 (total) だけではなく、cortex, striatum についても、それぞれ脳梗塞巣を測定した。また、脳梗塞発症前、24 時間、48 時間後における sensorimotor function (forelimb and hindlimb placing tests) と体重測定も行った。

〔結果〕

Physical parameter は 4 群間に有意差を認めなかった。MS-818 投与群において、統計学的有意差をもって脳梗塞巣の縮小効果を認めた。ただし、striatum については脳梗塞巣の縮小効果に有意差は認めなかった。また、forelimb placing test と hindlimb placing test の成績は、MS-818 投与群で有意に改善されていることを認めた。なお、体重変化に関しては両者の間に差を認めなかった。

〔考察〕

今回の実験で我々は、ラット脳梗塞モデルにおける MS-818 による脳梗塞巣の縮小効果と運動感覚機能の改善効果を認めた。Striatum は perforator の支配を受けるために、collateral flow がほとんどなく、脳梗塞巣の core となりやすいために、脳梗塞巣の縮小効果が得られなかったと考えられる。

脳梗塞の治療において血液脳関門の存在が大きな問題のひとつとなる。MS-818 はその低い分子量と高い水溶性が大きな利点になっていると考えられる。なお、神経保護作用の molecular mechanism の解明は完全にはされていないが、MAPkinase の活性化、apoptosis の抑制、neurotrophic factor との相互作用などが報告されている。

また、MS-818 は神経栄養因子と相互的に、あるいは単独で MAPkinase の活性化を通して、その神経保護作用を発揮しているのではないかと推測される。

以上より、MS-818 が脳梗塞の治療戦略の新たな方法のひとつになりうると考えられた。

論文審査の要旨

本論文は、合成ピリミジン誘導体 (MS-818) による脳虚血モデルでの脳梗塞巣縮小効果と神経機能改善効果を示した論文である。

Brain section での perforator 支配領域 (線状体) 以外の脳梗塞巣の縮小と、forelimb および hindlimb placing test での神経機能改善を、MS-818 投与群で有意に認めたと報告している。神経保護作用が報告されている従来の神経栄養因子の問題点のひとつとして、高分子蛋白質であるために血液脳関門を通過しにくいことを挙げ、末梢神経モデルなどで神経保護作用の報告されている MS-818 の分子量の低さ (分子量 349.4) に着目し、低分子量および高い水溶性から脳梗塞治療の治療戦略の新たなひとつの方法になりうると考察している。

本研究では異なる用量での梗塞予防効果に差が認められなかったが、低分子のピリミジン誘導体での脳梗塞縮小効果を示した初めての論文であり、科学的評価に値すると思われる。