

氏名(生年月日)	ダイ モン マサ ヒロ 大 門 雅 広
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第382号
学位授与の日付	平成16年7月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Pravastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, reduces delayed neuronal death following transient forebrain ischemia in the adult rat hippocampus (プラバスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)のラット海馬における遅発性脳神経細胞死の抑制作用)
主論文公表誌	Neuroscience Letters 第362巻 第2号 122-126頁 2004年
論文審査委員	(主査) 教授 黒澤 博身 (副査) 教授 岩田 誠, 小林 槇雄

論文内容の要旨

〔目的〕

超低体温循環停止を補助手段とした胸部大動脈瘤の手術後に精神神経障害を認めることがあり, 術後管理上の問題や, QOLの低下につながる可能性が示唆されている。手術中の脳循環停止に伴う脳虚血が原因と考えられているが, 明らかな画像所見として認められないことが多い。このため脳の組織学的レベルでの障害と考えられ, 実験的に一過性脳虚血後に認められる遅発性脳神経細胞死との関連性が示唆されている。

今回, 高脂血症の治療薬であり, さらに脳梗塞の予防や梗塞範囲の縮小効果もあることが報告されている HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチン)を使用して, 遅発性脳神経細胞死に対する影響をラットを用いた脳虚血モデルで検証した。

〔対象および方法〕

実験には雄の Wistar 系ラット(250~300g)を用いた。一過性脳虚血モデルは Pulsinelli らの方法に準じて作製した。両側総頸動脈を15分間閉塞し, その72時間後に脳を摘出した。全脳虚血の所見を満たしたラット15匹を選択した。虚血実験施行摘出した脳は5 μ mに薄切し, ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。脳虚血実験前にはあらかじめプラバスタチン(20mg/kg)を2週間投与しておいたラット(n=7)と投与しなかったラット(n=8)で, 海馬のCA1領域の錐体細胞の形態学的変化を光学顕微鏡で観察し, 生存した神経の細胞密度を求めた。

〔結果〕

Sham手術を行ったラットの平均細胞密度は193 \pm 8.0/mmであった。プラバスタチン非投与の脳虚血群ではCA1領域の細胞密度は25 \pm 2.2/mmであったのに対し, 投与した脳虚血群では72 \pm 8.2/mmであった。投与群は非投与群に比し細胞密度が約35%増加した。

〔考察〕

高脂血症治療薬である HMG-CoA還元酵素阻害薬は, 種々の多面的効果を併せ持つことが報告されている。脳梗塞の縮小や予防効果はその一つで, endothelial nitric oxide synthase を介した血管内膜機能の改善による血液凝固亢進の抑制や脳循環の改善, 炎症反応の抑制, 抗酸化作用が証明されており, これらの効果が今回の実験において遅発性脳神経細胞死の抑制に影響したことが示唆された。

〔結論〕

ラットの一過性脳虚血モデルを用いた検討で HMG-CoA還元酵素阻害薬は遅発性脳神経細胞死に対し抑制効果を示した。

論文審査の要旨

〔目的〕

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(プラバスタチン)の、遅発性脳神経細胞死に対する影響をラットを用いた脳虚血モデルで検証した。

〔対象および方法〕

雄の Wistar 系ラット (250~300g) を用い一過性脳虚血モデルは Pulsinelli らの方法に準じて作製した。両側総頸動脈を 15 分間閉塞し、その 72 時間後に脳を摘出した。脳虚血実験前にあらかじめプラバスタチン (20mg/kg) を 2 週間投与しておいたラット (n=7) と投与しなかったラット (n=8) で海馬の CA1 領域の錐体細胞の形態学的変化を光学顕微鏡で観察し、生存した神経の細胞密度を求めた。

〔結果〕

Sham 手術を行ったラットの平均細胞密度は $193 \pm 8.0/\text{mm}$ であった。プラバスタチン非投与の脳虚血群では CA1 領域の細胞密度は $25 \pm 2.2/\text{mm}$ であったのに対し、投与した脳虚血群では $72 \pm 8.2/\text{mm}$ であった。投与群は非投与群に比し細胞密度が約 35% 増加した。

〔結論〕

ラットの一過性脳虚血モデルを用いた検討で HMG-CoA 還元酵素阻害薬は遅発性脳神経細胞死に対し抑制効果を示した。