

～新見賞～

略 歴



山下 徹

昭和51年7月14日生
平成13年3月 岡山大学医学部卒業
平成19年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修了
平成13年5月 岡山大学医学部附属病院神経内科 医員
平成14年5月 国立岡山医療センター内科勤務
平成15年5月 慶應義塾大学医学部生理学岡野栄之研究室に3年間内地留学
平成18年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院神経内科 医員
平成21年7月 Columbia大学Department of Pathology & Cell Biology
Postdoctoral scientist
現在に至る

研究論文内容要旨

近年、日本でも脳梗塞急性期においてtissue plasminogen activator (tPA) 静注による血栓溶解療法が行われるようになり一定の効果が得られてきている。しかしながらその合併症である出血性脳梗塞が約5%の確率で出現することから、tPAの適応は厳しく制限されているのが現状である。そこで我々は出血性脳梗塞ラットモデルを用いて、tPA投与による脳血流再灌流後どのようなメカニズムで血管が破綻するのか、またフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンが血管の破綻を抑制しうるかを検討した。

自然発症高血圧ラットの13週齢オスに2週間の塩分負荷をかけた上で、シリコンコートした4-0ナイロン挿入により4.5時間の中大脳動脈閉塞を行った。tPA投与群では塞栓子を引き抜く直前にtPA (10mg/kg) 静注を行うことで出血性脳梗塞が再現性よく確認できた。

今回の実験では、4.5時間虚血という非常に強い虚血負荷をかけたのにも関わらず、Vehicle群の24時間後生存率は100%であった。これがtPA単独投与群では66%まで低下し、エダラボン+tPA投与群では100%に改善した。脳表面を観察すると、tPA単独投与群では明らかな脳内出血を認め、鉄染色で出血量を定量したところエダラボン投与群で有意に出血量が減少していることを確認した。以上のことからエダラボンはtPA投与後の出血性脳梗塞を抑制する効果があると考えられた。次に血管周囲のフリーラジカルの量を推定するために、脂質過酸化物質である4-HNEとHELを免疫組織学的に評価したところ、tPA投与により血管周囲の4-HNE発現量は大幅に増加し、エダラボン併用投与はその発現を抑制していることが確認された。またMultiple ELISA法で血清中の様々な炎症サイトカインやケモカイン、matrix metalloproteinases (MMPs) を測定したところ本実験ではMMP-9がtPA単独投与群で有意に誘導されていることが明らかになった。次に防御側である血管構造はどのように破壊され出血がおきているのかを調べるために血管を構成する血管内皮細胞、Tight Junction Protein、基底膜をそれぞれ免疫組織学的に染色し検討したところ基底膜のマーカーであるCollagen IV染色では、tPA単独投与群で明らかな発現量の低下を認めた。またエダラボン併用投与によりその発現量の低下は抑制されることも確認できた。さらに普通電顕を用いて詳細な構造変化の検討を行ったところ、tPA単独投与群では血管内皮細胞はまだ保たれているものの、基底膜は明らかに菲薄化し、アストロサイトエンドフットも基底膜側から解離していることが観察された。エダラボン併用群ではアストロサイトの浮腫は目立つものの、解離は目立たないという結果であった。以上の結果から血管壁に対する主要な攻撃因子としては少なくともフリーラジカルとその下流で働きうるMMP-9が重要であると考えられた。また防御側の血管壁としては特に基底膜が、tPA投与による虚血再灌流傷害に対して脆弱であると考えられた。

本研究により、出血性脳梗塞動物ラットモデルにおいて、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンは出血性梗塞を軽減し運動機能と生存率を改善させることが示された。さらにエダラボン投与群において血管周囲の脂質過酸化やMMP-9の発現が抑制され、基底膜の破壊ならびにVascular unitの解離が抑制されることが示され、出血性脳梗塞出現のメカニズムの一端が明らかにされた。エダラボンは既に臨床応用されている薬品であり、今後臨床治験でヒトにおいても出血性脳梗塞出現を抑制しうるか、その結果が待たれるところである。