

学位論文抄録

新生児低酸素性虚血性脳症モデルにおける

アミノ酸の神経保護効果の検討

～グリシンは低酸素性虚血性脳症による脳傷害を軽減する～

(Neuroprotective effect of amino acids

in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

～Amelioration by glycine of brain damage in neonatal rat brain

following hypoxia-ischemia～)

森 博子

指導教員

遠藤 文夫 前教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻小児科学

中村 公俊 准教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻小児科学

学位論文抄録

〔背景〕 新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) は、出生時の脳虚血を原因とする予後不良の疾患である。本疾患の治療では、虚血に伴う神経細胞のアポトーシスの抑制が重要であり、現在まで種々のアポトーシス抑制物質の効果が報告されているが臨床応用には至っていない。今回、生体内で様々な生理活性を持つアミノ酸に着目し、成人脳梗塞の実験モデルにおいて神経保護作用があると報告されているグリシンについて、新生児低酸素性虚血性脳症の実験モデルを用いてその神経保護効果および関与するメカニズムについて検証した。

〔方法〕 数種類のアミノ酸による神経保護効果を検証した結果、グリシンにおいて最も高い神経保護作用を認め、更に至適投与量の検討によりグリシン 800mg/kg を適用した。日齢 7 の新生仔ラットを、処置を行わない群、生食投与後に低酸素虚血処置を行う群およびグリシン投与後に低酸素虚血処置を行う群に分け、低酸素虚血処置として左総頸動脈の結紮手術後、8%酸素に 120 分間暴露させた。虚血後の脳における傷害の範囲、傷害部のグリア化・アポトーシスの評価及び TNF α の発現について、TUNEL 染色、RT-PCR、免疫染色を用いて評価した。

〔結果〕 グリシン投与群では生食投与群と比較し、脳における虚血によるダメージ部位の面積が 70%以上減少していた。処置 3 日後の傷害部周囲において、生食群では反応性にアストロサイトやミクログリアの活性化が著明にみられたが、グリシン投与群ではこれらの活性化がほとんど認められなかった。更にグリシン投与群で神経細胞のアポトーシスの減少と TNF- α の発現低下がみられた。

〔考察〕 グリシンは新生児 HIE に対して神経保護的に働くことが示唆されるが、そのメカニズムとして、グリシンが HIE 後の脳でのアストロサイトやミクログリアの活性化を抑制し、更に TNF α の発現を抑制することで、その後進展していく炎症反応を主体としたアポトーシスや神経細胞死を抑制している可能性があると考えられる。

〔結論〕 本研究により、グリシンは新生児低酸素性虚血性脳症による脳傷害を軽減し、そのメカニズムとして TNF α により惹起される炎症反応およびグリア化の抑制が関与している事が示唆された。今後、新生児低酸素性虚血性脳症の治療としてのグリシン全身投与の有用性について、Therapeutic time window を意識したグリシン投与のタイミングや投与経路について、更にグリシン受容体の関与の有無などについて、更なる研究が必要である