

論文内容要旨

論文題目

Na⁺, K⁺-ATPase Inhibition in Ischemic Brain Injury

(Na⁺, K⁺-ATPase 阻害薬 PBI-05204 による脳虚血傷害後の治療効果の検討)

責任講座：麻酔科学講座

氏名： 井筒美和

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景】脳虚血障害において Na⁺, K⁺-ATPase 活性は低下することが知られている。それにより Na⁺/Ca²⁺交換系も障害されるため、細胞内 Ca²⁺濃度の上昇から神経細胞死が誘発されると考えられている。しかし一方で、Na⁺, K⁺-ATPase 阻害薬である PBI-05204 (PBI) やその主要成分が高い脳血管関門通過性をもち、脳由来神経栄養因子 (BDNF) を上昇させ、脳神経細胞保護効果を示すことが報告された。PBI は抗腫瘍薬として既に臨床応用の可能性を示唆されている薬物である。今回、我々は PBI による脳虚血障害後の神経保護作用を成熟ラット中大脳動脈虚血再還流 (MCAO) モデルを用いて詳細に検討した。

【方法】 MCAO モデルは雄性成熟 Wister ラットを用いて、右外頸動脈よりフィラメントを挿入し、右中大脳動脈を閉塞させることにより作成した。フィラメントは 70 分留置した後に抜去し、血流を再開させた。PBI は腹腔内投与にて治療効果の検討を開始したが、連続投与により腹腔内癒着が認められたため、投与経路を経口に変更して実験を行った。PBI (0, 40, 100, 200 mg/kg/day) は再灌流 90 分後に初回の投与を行い、その後 6 日間連続投与した。虚血 7 日後に神経学的、組織学的評価を行った。また正常ラットにおける PBI 投与後の非観血的動脈圧測定と、脳中 BDNF の測定を行った。

【結果】100 および 200 mg/kg/day 群において、対照群と比較して 24 時間後に神経学的所見の改善を認めた ($P = 0.0005, 0.004$) が、7 日後では神経学的、組織学的所見の改善に有意差はなかった。正常ラットにおいて、高用量 PBI 群でコントロール群、低用量群と比較して血圧低下を認めたが、血圧は正常域であった。また有意ではないが、PBI の用量依存性に脳中 BDNF の上昇を認めた。

【結論】本研究において我々は、PBI の経口投与では脳虚血障害に対して十分な神経保護作用を得るのが困難であることを初めて明らかにした。その原因として PBI が植物の抽出物で、含有成分が投与経路や吸収を制限していることが考えられる。しかし、PBI の主要成分を用いて投与時期/経路を検討することにより効果が得られる可能性は高いと考えられ、本研究によって今後検討すべき方向を示すことができたと考える。

平成 26 年 1 月 21 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 井 筒 美 和

論文題目： $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ Inhibition in Ischemic Brain Injury
($\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ 阻害薬による脳虚血障害後の治療効果の検討)

審査委員： 主審査委員

鈴木 匡子
佐藤 真哉
藤井 聡



副審査委員

副審査委員

審査終了日： 平成 26 年 1 月 6 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

脳虚血に対し、ジゴキシン、Neriifolin、PBI-05204 など $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ 阻害作用をもつ薬剤が *in vitro* で神経保護作用を示すことが知られている。このうち PBI0524 は抗腫瘍薬としてすでに臨床治験が実施され、抗 HIV 剤としても注目されている薬剤である。本研究では、PBI05204 が $\text{Na}, \text{K}, \text{ATPase}$ 阻害薬の中でも特に血液脳関門を通過しやすい点に注目し、脳虚血における神経保護作用について動物実験モデルで詳細に検討した。

まず、成熟ラット中大脳動脈虚血再還流モデルを用い、再還流 90 分後から 1 週間連日 PBI-05204 を腹腔内投与した。しかし、腹膜癒着をきたしたため経口に変更し、同様のスケジュールで投与した。虚血後 24 時間および 7 日目の神経学的所見、梗塞部位の広がり測定したところ、容量依存的に神経学的症候が改善する知見を得た。しかし、厳密な条件で再実験したところ有意差は認められなかった。さらに、虚血前 24 時間および 2 時間に PBI-05204 を投与し、虚血後 24 時間で同様の検討を行ったが、対照群との差は認められなかった。また、正常ラットにおいて PBI-05204 投与後の非観血的動脈圧測定と、脳中の BDNF mRNA および protein level の測定を行った。その結果、高容量投与群で脳中の BDNF mRNA および protein level の増加傾向を認めたが、有意ではなかった。

本研究は、 $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$ 阻害作用をもつ薬剤の *in vitro* での脳虚血に対する神経保護作用の知見を踏まえ、臨床応用を見据えて *in vivo* で検討したものである。その結果、PBI-05204 の経口投与により脳虚血における十分な神経保護作用を得るのは難しいことを初めて明らかにした。しかし、PBI05204 の *in vitro* での知見を考慮すると、PBI05204 の主要成分を用いて投与時期/経路をさらに検討することにより効果が得られる可能性は高く、今後検討すべき方向を示した研究と言える。

新規薬剤について厳密な実験を行って以上の知見を得ており、審査員一同、本研究は博士論文に値するものと判断した。

(1, 200 字以内)