

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域脳血管障害学教育研究分野 氏名 松田 尚也
<p>(論文題目)</p> <p>Role of oxidized LDL and lectin-like oxidized LDL receptor-1 in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. (くも膜下出血後脳血管攣縮における、酸化 LDL とレクチン様酸化 LDL 受容体の役割)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【目的】</p> <p>くも膜下出血 (SAH) 後の脳血管攣縮は重篤な合併症の一つである。脳血管攣縮発生の機序は未だ完全には解明されていないが、くも膜下腔の血腫から発生するフリーラジカルが関与していると考えられている。近年、酸化 LDL と、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に存在するその受容体 Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) の結合による Reactive oxygen species (ROS) 生成が、動脈硬化進展の発端であると解明されている。また、LOX-1 への結合により endothelial NO synthase (eNOS) の down-regulation が起こることも報告されている。以上から SAH 後に動脈壁において酸化 LDL、LOX-1 による ROS 生成の悪循環が生じているならば、脳血管攣縮の発生に関与している可能性が考えられる。一方で、リンゴに含まれる procyanidin などの polyphenol が free radical scavenger として働くことが知られている。また、procyanidin に LOX-1 inhibitor としての作用があることも報告されており、これら二つの作用により、血管壁における ROS 抑制効果が期待される。そこで本研究は、ウサギくも膜下出血モデルにおいて、SAH による脳動脈壁内での酸化 LDL と LOX-1 発現の変化、そして apple polyphenol 投与による脳血管攣縮抑制効果につき検討することを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>Rabbit 40 羽をランダムに、SAH 群、Sham operation 群、SAH-apple polyphenol 低用量投与 (low-dose polyphenol) 群、SAH-apple polyphenol 高用量投与 (high-dose polyphenol) 群の 4 群に分けた。SAH 群、low-dose polyphenol 群、high-dose polyphenol 群は自己血を day 0, day 2 の 2 回大槽に注入し、SAH を作成した。Sham 群は生理食塩水を day 0, day 2 の 2 回大槽に注入した。Low-dose, high-dose polyphenol 群には apple polyphenol をそれぞれ 10 mg/kg/day, 50 mg/kg/day、day 0~3 の 4 日間、経鼻胃管を用い投与した。Day 4 に安楽死させ、各群 5 羽は還流固定した後、脳底動脈、大脳を摘出し、脳底動脈血管断面面積計測と、酸化 LDL、LOX-1、eNOS 特異的抗体を用いた免疫染色による脳底動脈血管壁の組織学的検討、そして terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) 法を用いて側頭葉脳実質内の apoptosis につき検討した。各群残り 5 羽は reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) にて脳底動脈における LOX-1、eNOS 発現量を測定し比較した。</p> <p>【結果】</p> <p>SAH 群では、sham 群に比し血管壁の酸化 LDL、LOX-1 の発現が有意に増加した。また、eNOS の発現は有意に減少し、血管断面面積も有意に減少した。polyphenol 群では、SAH 群に比し、酸化 LDL と LOX-1 発現は抑制され、eNOS 発現は増加し、それに伴い血管断面面積狭小化も抑制された。High-dose polyphenol 群ではそれらの変化に統計学的有意差を認めたが、low-dose polyphenol 群では有意差を認めなかった。また、全群の脳皮質にお</p>	

いて apoptosis は認められなかった。

【結語】

本研究は、SAH による脳血管壁における酸化 LDL、LOX-1 発現増加と、脳血管攣縮への関与を示唆した初めての報告である。Apple polyphenol に含まれる procyanidin が、用量依存的に酸化 LDL、LOX-1、ROS 生成の悪循環を抑制すると考えられ、脳血管攣縮予防効果を有することが示唆された。