

論文の内容の要旨

1 目 的

脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(spontaneously hypertensive stroke-prone rats: SHRSP)は、若齢時期から異常高血圧を呈するため、脳卒中の自然発症モデルとして使用されている。SHRSPにおける脳卒中発症に、特に海馬における血液脳関門の破綻が重要であることが様々な研究で示されている。さらに、血液脳関門の破綻には活性化matrix metalloproteinase (MMP)の上昇が関与しており、また、MMP活性は、活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)によって調整されていることも知られている。実際、SHRSPの脳組織ではROS及びMMP活性が上昇していることが示されている。一方、近年、水素が強い抗酸化作用を有することが示され、ROSによる酸化的障害を主体とする様々な病態で有望な治療手段の1つとして注目されている。本研究は、水素の長期投与の脳卒中発症への影響および血液脳関門に対する作用を検討することを目的とした。

2 対象ならびに方法

50匹の6週齢の雄SHRSPを用いた。水素治療群とコントロール群に分けた。水素治療群には5 ppmの飽和水素水を飲用させた。コントロール群には通常の蒸留水を飲用させた。連日、飲水量、体重を測定し、神経所見を観察した。毎週、非侵襲的血压測定器を用いて血圧を測定した。脳卒中発症は、体重減少、飲水量増加、異常神経所見で評価した。生存解析のために各群7匹ずつ、16週目まで観察した。また、各群6匹ずつ、脳卒中が発症していないことが確認できた上で、8週目に、(1)血中における抗酸化効果を評価するために血清8-8-hydroxy-2' deoxyguanosin (8-OHdG)濃度測定、(2)脳組織での抗酸化効果を評価するために8-OHdG染色、(3)血液脳関門破綻への影響を評価するためにアルブミン染色、(4)脳組織でのMMP活性への影響を評価するためMMP-2/9染色及びゼラチンザイモグラフィを行った。

3 成 績

両群で血圧の推移に相違はなかった。両群で生存期間に相違はなかった。脳卒中非発症期間は、コントロール群と比べて水素治療群で有意に延長した(78.9日 vs 63.3日、 $P = 0.008$)。また、コントロール群と比べて水素治療群は、血清8-OHdG値の低下($P < 0.001$)、海馬での8-OHdG陽性細胞の減少($P = 0.01$)、アルブミン漏出の減少($P < 0.001$)、MMP-9活性の低下($P < 0.001$)が観察された。

4 考 察

今回の研究は、長期的飽和水素水投与が、脳卒中発症を遅らせることを示した。この効果は海馬での血液脳関門破綻の抑制、ROSの減少、MMP-9活性の抑制と関連していた。水素はROSに関連した様々な病態に細胞保護効果をもつことが示されている。虚血再灌流障害をはじめとした急性期病変に対する効果の検討は数多いが、長期的水素投与の効果については、報告は少ない。SHRSPモデルにおけるROSの上昇は様々な研究で示されてお

り、それが血液脳関門破綻の機序の1つとされている。特にSHRSPにおいては海馬において血液脳関門は若年時期から破綻しており、脳卒中発症に強く関わっていると考えられている。ROSの上昇はMMP-9活性の上昇をきたすことが知られているため、今回の研究から、水素は海馬でのROSの減少によるMMP-9活性の抑制を介して、血液脳関門の破綻を抑制したと考えられた。

5 結 論

SHRSPモデルにおいて、長期的飽和水素水投与は、血圧に影響を与えず、脳卒中発症を遅らせる。この効果は、海馬でのMMP-9活性の抑制を介した血液脳関門破綻の抑制が関与していることが示唆された。