

15) ラット脳虚血モデルにおける脳内への薬物直接投  
与の有効性について

研究代表者 佐藤 正夫

脳梗塞は脳血管が閉塞し脳組織が壊死する状態で、  
脳梗塞により様々な神経症状を呈し、ときに死にいた

る場合もある。脳梗塞の治療は、通常脳血流の改善目的にて、あるいは閉塞血管の再開通目的にて静脈経由で点滴により行われることが多いが、経動脈的に血栓を溶解したり、ステントを留置、あるいは血行再建などの外科的治療もときに行われる。静脈経由で薬物を投与した場合、薬効を発揮するのは脳虚血ペナンプラ領域であるが、血流がすでに途絶している箇所には薬物は到達しない。また、薬物の全身投与により副作用が生じることがあり、腎障害や肝障害を生じて使用を中止せざる終えない場合がある。以上の理由から、この脳虚血ペナンプラ領域に少量の脳保護薬を直接投与し脳梗塞への有効性をみることで、脳梗塞の新たな治療法について検討することを目的とした。

成熟 Wister ラット (352-422 g) を用いて実験を行った。脳内に投与する薬物は、現在臨床で脳梗塞治療に使用されている脳保護薬エダラポンを使用した。ハロセン麻酔下に左開頭を行い、左中大脳動脈を選択的に凝固・切離することで脳梗塞巣を作成した。エダラポン使用群は、左中大脳動脈切離30分後に脳虚血ペナンプラ領域にエダラポン  $1 \mu\text{l}$  (6 mg/mlの濃度で pH 7.2に調整し  $1 \mu\text{g}$  使用) を定位脳装置を用いて1回のみ注入した(注入部は bregma より左方4.5mm、深さ2.0mm、注入予定部にメチレンブルーを用いて  $1 \mu\text{l}$  注入したものを示す: Fig. 1)。脳梗塞発症24時間後に断頭して脳組織を摘出し、その後1mmごとに切片を作成して2% TTC 溶液に10分間浸した。健常脳は赤く染色されるが、梗塞巣は染色されないため、各スライスごとに梗塞巣の面積 ( $\text{mm}^2$ ) を測定し、厚さが1mmであることから面積の合計を体積 ( $\text{mm}^3$ ) として換算した。薬物投与群10匹と非投与群10匹とで、それぞれ左大脳における脳梗塞巣の体積の割合を求め比較した。薬物非投与群が1匹あたり左大脳における脳梗塞の割合が平均18.8%に対し、薬物投与群は1匹あたり平均12.9%と約30%の縮小効果を示した(エダラポン非使用群の代表例を Fig. 2、エダラポン使用群の代表例を Fig. 3として示す)。面積測定にあたり、実際に脳梗塞巣として測定してしまった部位にも、完全に脳梗塞に至っていない箇所が多く存在した (Fig. 4)。また薬物投与群の H-E 染色においても同様な箇所が存在していた。

更なる脳梗塞巣の縮小効果を期待して VEGF 単独投与 (VEGF  $10 \mu\text{g}$  を燐酸緩衝液 1 ml に溶解して

$1 \mu\text{l}$  投与) を行ったが、脳梗塞巣は縮小しなかった。続いて VEGF とエダラポンを混合 (VEGF  $10 \mu\text{g}$  をエダラポン 1 ml (6 mg/ml) に溶解したものを  $1 \mu\text{l}$  投与) して投与したが、ラジカット単独投与群ほどの縮小効果は得られなかった。

脳梗塞縮小効果が、既存の血管が脱落することを防いで効果が得られているのか、また、新たな血管新生により脳梗塞巣が縮小しているのかをみるため、薬物投与群と薬物非投与群とを Factor VIII、VEGF で組織を染色することで確認し、薬物投与により、どの程度局所脳代謝が残存しているかを確認するため、 $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose を用いて、Autoradiography を行う予定である。

脳保護薬の脳内への直接投与が、脳梗塞の治療法として有効であったことから、更に実験を継続していく所存である。

Fig. 1

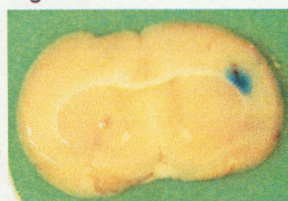


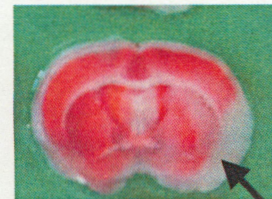
Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4



完全に脳梗塞となっていないところ (矢印)