琉球大学学術リポジトリ

全脳虚血再灌流モデマウスに対するNitrite経口投与による脳保護効果

メタデータ	言語:
	出版者: 琉球大学
	公開日: 2015-03-30
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 福田, 貴介, Fukuda, Takasuke
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/30600

（別紙様式第３号）

論　文　要　旨

論　文　題　目

Dietary supplementation with sodium nitrite can exert neuroprotective effects on global cerebral ischemia/reperfusion in mice
（全脳虚血再灌流モデルマウスに対する Nitrite 経口投与による脳保護効果）

氏　名　福田　貴介　印

背景

一酸化窒素合成酵素(NOS)によって合成される一酸化窒素(NO)が様々な生理機能を有することは広く知られている。近年、NOSとは別のNO合成経路が注目されており、亜硝酸塩(Nitrite)由来のNOも多くの臓器で虚血再灌流障害に対して臓器保護効果を示すと報告されている。今回、大動脈弓から脳への血流を可逆的に遮断する新たな全脳虚血再灌流モデルマウスを作製し、このモデルマウスに対しNitrite経口投与による脳保護効果について研究した。

方法

マウスはNitrite投与群(2mM Nitrite水5日間経口投与)とコントロール群(MilliQ水5日間経口投与)の2群に分けた。全身麻酔人工呼吸下に胸骨を第2肋骨レベルまで正中切開した。その後大動脈弓から脳への主要血管(腕頭動脈・左総頚動脈・左鎖骨下動脈)を露出し、クリップにて3分間遮断した。その後閉創し麻酔から覚醒させた。3分間の虚血再灌流後5

日間のマウスの生存率と神経学的評価(Neuroscore)を行った。虚血時の脳血流、動脈圧と脳組織cyclicGMPの測定を行った。また、組織学的検討は海馬の神経細胞の変性とCaspase-3の活性化を観察した。

結果

コントロール群の3分間全脳虚血再灌流後の5日間生存率は17/30(57%)、一方Nitrite経口投与群の5日間生存率は25/30(83%)であった($p<0.05$)。神経学的評価は3分間全脳虚血再灌流5日後にコントロール群の有意な悪化を認めた($p<0.05$)。全脳虚血中の血圧は両群間に差は認めなかったが、脳血流はNitrite群で有意に多かった($p<0.05$)。また、Nitrite群ではコントロール群と比較し脳組織cyclicGMPが増加していた。組織学的所見はコントロール群では神経細胞の変性とCaspase-3の活性を認めたが、Nitrite群では認めなかった。NO消去剤であるCarboxy-PTIOを虚血前に投与した場合で、Nitriteによる脳保護効果が消失した。

結論

Nitrite経口投与は3分間の全脳虚血再灌流モデルマウスの死亡率と神学的障害を減らした。NO消去剤であるCarboxy-PTIOによりNitriteによる脳保護効果が拮抗されたため、Nitriteによる脳保護効果にはNOが関与していると考えられた。虚血部位でNitriteが還元され産生されたNOにより、グアニル酸シクラーゼが活性化されcyclicGMPレベルが上昇したことにより脳血管が拡張し側副血流が増加したことが、脳保護効果につながったと考えられる。