

1.はじめに 当教室では 1998 年に lipoxygenase が酵素活性とは別に、細胞小器官の分解に働くことを見つけ、2006 年に脳梗塞急性期にて中心的な役割を果たしていると報告した。以来虚血ストレルによるリポキシゲナーゼによる器官分解を阻害する阻害剤の働きについて研究を行ってきた。この度全身の虚血ストレスモデルであるマウス心肺蘇生モデルを用い、リポキシゲナーゼの働きとその阻害による影響について解析を行った。

2.方法 8-10 週令の lipoxygenase knockout male mice(KO 群)と Wild type male mice(WT 群)を用いた。カリウムを用いた心肺蘇生 7.5 分モデルをおこなった。評価は 10 日間生存率、10 日目の生化学的検査、行動学的検査に加え、脳の病理学的検査も行った。

3.結果 心肺蘇生に要したエピネフリン量は両群で有意差はなかった。(WT 群 54.2ul, KO 群 58.3ul)は 10 日間の生存率は WT 群 22.7% で KO 群で 45.4% であり有意差を認めた($p<0.05$)。また 10 日目の行動学的検査でも KO 群の方が良好であった。(Day 10 Y-maze Spontaneous locomotor activity Wt 9.8, KO 20.1, Day 10 Y-maze Spatial working memory(%) Wt 8.6, KO 23.0, Day 10 Bederson and Garcia scales, Wt 12.8, KO 17.6) Fluoro-Jade staining で行った組織学的検討でも心肺蘇生モデルに特徴的な海馬での神経障害も lipoxygenase KO 群で軽度となっていた(Fluoro-Jade staining positive cells/Nucleus staining(%) Wt 12.6, KO 5.5)。

4.結語 今回、心肺蘇生モデルを用いた全脳虚血の解析を行い lipoxygenase が急性期の脳障害の悪化に寄与していることがわかった。特に海馬での神経細胞死の予防効果が認められた。しかし、生存率向上の原因が不詳でありさらなる解析を行っている。この研究のほか、採択研究テーマである脳梗塞に対する実験については 3 種類の lipoxygenase の阻害剤の効果を解析したがコントロールを上回る効果は得られなかった。用量依存性に梗塞予防効果は高まったのであるが、阻害剤に血圧低下の副作用が認められるためと考えている。現在は研究の場を移し、脳梗塞と細胞死のテーマで継続して研究を行っている。