TITLE:

Neuroprotection and enhanced recovery
with edaravone after acute spinal cord injury
in rats(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ohta, Souichi

CITATION:

Ohta, Souichi. Neuroprotection and enhanced recovery with edaravone after acute spinal cord injury in rats. 京都大学, 2005, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2005-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/144723>

RIGHT:

氏 名	おお 太 田 そ う い ち
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2822 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Neuroprotection and enhanced recovery with edaravone after acute spinal cord injury in rats (エダラボンのラット脊髄損傷における神経保護および回復促進作用)
論文調査委員	(主 査) 教 授 鈴 木 茂 彦 教 授 淀 井 淳 司 教 授 井 出 千 束

論 文 内 容 の 要 旨

エダラボン（ラジカット；三菱ウェルファーマ）は、新しいフリーラジカル消去剤であり、フリーラジカルの生成や細胞膜脂質の過酸化を抑制することが報告されている。フリーラジカルや脂質過酸化による細胞膜の損傷が、虚血脳における神経細胞死に関与することが報告されており、実際、エダラボンは脳虚血実験モデルで神経保護作用を示し、日本では急性脳梗塞の治療薬として認可、使用されている。

脊髄損傷では、受傷直後に生じる物理的損傷（1次性損傷）に引き続き、進行性の遅発性損傷（2次性損傷）が数週間にも及ぶこととなる。この2次性損傷には細胞膜脂質の過酸化が関与していることが指摘されている。神経組織には、元来内在性の酸化阻止物質が存在し、常時生成されるラジカルに対しては対応できているが、損傷により大量に発生するラジカルには対処しきれず容易に枯渇してしまう。特に、神経組織には不飽和脂肪酸が多く含まれており、脂質の過酸化に対しては非常に脆弱であるため、内在性の酸化阻止物質の枯渇と相まって、2次性損傷が不可逆性にしばらく継続することとなる。これらのことから脊髄損傷に対するエダラボンの効果を検討した。

SD ラットを24匹使用した。第9～10胸椎レベルで椎弓切除後、New・York・University インパクトを使用して、背側から直径2.5ミリ、10グラムのロッドを25ミリの高さから落下し、脊髄挫滅モデルを作成した。Sham 群（グループ A, N=5）、コントロール群（グループ B, N=10）、エダラボン投与群（グループ C, N=9）とし、Sham 群は、椎弓切除のみ施行、コントロール群には、術後何も投与せず、エダラボン投与群には 5mg/kg エダラボンを術後 5 分、24 時間、48 時間に静脈内投与した。

Basso-Beattie-Bresnahan の運動機能評価点数によると、術後1日目は、両群（B と C）とも 0 点であったが、術後6週目において B では 9.6 ± 1.0 点、C では 13.3 ± 0.8 点とエダラボン投与群で有意な運動機能の改善を認めた。また、術後6週目における組織評価を、損傷中心部の横断面における残存白質領域の全脊髄領域における割合で比較検討したところ、B では $26.7 \pm 2.5\%$ に対して、C では $37.9 \pm 2.4\%$ と残存白質領域の有意な増加を認めた。

また、脊髄組織のホモジネートを作成後、37度で1時間の加温により人工的に脂質過酸化を生じさせる実験系でエダラボンの脂質過酸化抑制作用を検討した。SD ラット12匹を使用した。投与群（N=6）では、5mg/kg エダラボンを投与1時間後、コントロール群（N=6）では何も投与せず脊髄を取り出した。作成したホモジネートを37度で1時間加温し、マロニアルデヒド法にて脂質過酸化量を定量した。エダラボン投与群では、コントロール群に対し45%以上の脂質過酸化の抑制を認めた。

脊髄損傷により患部には出血が生じ、その出血内部に多量に含有されている鉄イオンが触媒となり、損傷後1分以内に脂質過酸化が開始される。現在唯一認可されている急性脊髄損傷に対する治療薬はメチルプレドニゾンであり、脂質過酸化の抑制がこの主な作用と考えられている。我々の実験でもエダラボンは、脊髄組織に対し、45%もの脂質過酸化抑制作用を示したが、これは現在の臨床における使用量である 30mg/kg でメチルプレドニゾンを使用した場合の34.7%よりも上回

っていた。これらのことから、エダラボンには脊髄損傷後の神経組織の保護作用及び回復促進作用があり、これにはエダラボンの脂質過酸化抑制作用が関与しているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

エダラボン（ラジカット；三菱ウェルファーマ）は、新しいフリーラジカル消去剤であり、フリーラジカルの生成や細胞膜脂質の過酸化を抑制することが報告されている。現在日本では、急性脳梗塞の治療薬として認可、広く使用されている。

脊髄損傷では、受傷直後に生じる物理的損傷（1次性損傷）に引き続き、進行性の遅発性損傷（2次性損傷）が数週間にも及ぶ。この2次性損傷には細胞膜脂質の過酸化が関与していることが指摘されている。そこで、脊髄損傷に対するエダラボンの効果を検討した。

ラット脊髄損傷モデルを用いて、エダラボン投与群（5mg/kg 静脈内投与を1回/日、3日間）と非投与群に対し、機能的、組織学的評価を行った。損傷後6週目では、エダラボン投与群で、運動機能の有意な改善及び、残存白質領域の有意な増加を認めた。また、作成した脊髄ホモジネートを37度で1時間加温して人工的に脂質過酸化を生じさせる実験系で、エダラボンの脂質過酸化抑制作用を検討した。脊髄ホモジネートの作成1時間前に5mg/kg エダラボンを投与した群では、非投与群と比較して45%もの脂質過酸化抑制作用を示した。

これらのことから、エダラボンには脊髄損傷後の神経組織の保護作用及び回復促進作用があり、これにはエダラボンの脂質過酸化抑制作用が関与しているものと考えられた。

以上の研究は、脳梗塞の治療薬として既に臨床で使用されているエダラボンの、新たな効能の可能性を示唆することに貢献し、脊髄損傷の治療に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年1月25日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。