

161 虚血再灌流傷害におけるラット胎仔脳のエネギー代謝と α -phenyl-*N*-tert-butyl nitronc(PBN)の効果

日本医大

中井章人、朝倉啓文、谷内良成、白井文男、三田俊二、横田明重、越野立夫、荒木勤

目的：脳において虚血がもたらす最大の障害はエネギー代謝不全である。エネギーの枯渇は細胞内の Ca^{2+} 濃度を増加させ、遅発性神経細胞死の原因となる。本研究の目的は、子宮内で発生する低酸素環境が胎仔脳のエネギー代謝に与える影響を明らかにし、成獣において虚血性脳障害を改善する spin trapping agent (PBN)の胎仔における効果を検討することである。方法：妊娠20日目wistar rat を対象に片側子宮動脈30分虚血再灌流モデルを作製、虚血前、終了時、再灌流開始後1時間、2時間、4時間で生体子宮内で虚血側および非虚血側から胎仔脳を凍結後、摘出し、組織ATP, ADP, AMP, lactate を測定した(n=72)。PBNは虚血終了時、母獣腹腔内投与した。また、同様モデルの胎盤、胎仔脳における組織酸素分圧を虚血開始より再灌流4時間まで持続的に測定した(n=6)。成績：虚血側では虚血によりATPは平均2.1より0.4 μ mol/gに著明に低下し、lactateは平均0.87より1.5 mg/gと著増した(p<0.001)。再灌流1時間でこれらのエネギー状態は一過性に改善するが(p<0.01)、4時間後、2次的不全に陥り(p<0.001)、PBNはこれらを改善した(p<0.05)。また、胎盤、胎仔脳の組織酸素分圧は虚血により約30%、50%に低下するが、再灌流後、虚血前の80-90%に維持された。結論：本成績は胎仔脳における2次的エネギー代謝不全の存在を明らかにし、PBNの効果を示した。また、再灌流後、組織酸素分圧は低下することなく維持され、PBNがミトコンドリア機能を保護することから、この2次的エネギー代謝不全が微小循環障害によるものではなく、生体内で好氣的なエネギー産生を担うミトコンドリア機能に依存した結果と推察された。

162 メラトニンの経母体投与がラット胎仔脳内の脂質、DNAの酸化ストレスに与える影響について —虚血、再灌流実験モデルを用いて—

高知医大

若槻明彦、泉谷知明、森岡信之、岡谷裕二

(目的) 虚血後の血液の再灌流により、ラット胎仔脳内にfree radical (FR)が発生し、脂質のみならずDNAも酸化変性させることを報告してきた。又、melatonin(M)は強力な抗酸化作用を有し、容易に胎盤通過することも明らかにし、Mのantioxidant therapyとしての可能性を示唆してきた。そこで今回、Mの経母体投与がFRによる胎仔脳内の脂質、DNAの酸化損傷に与える影響を検討した。(方法) 妊娠19日ラットの子宮卵管動静脈を20分結紮後、30分再灌流したR群、結紮の2時間前にM (10mg/kg)を母体に腹腔内投与したM群、sham opeのC群に分別した。3群の胎仔脳内の、1) 過酸化脂質(LPO)をTBA法で測定した。2) DNAを抽出、加水分解し、nucleosideのdeoxyguanosine (dG)およびその酸化代謝物の8-OH-deoxyguanosine (8-OHdG)をHPLCで測定した。(成績) 1) LPOは、C群に比較し、R群で有意に高値を示したが、M群ではC群よりさらに有意な低値を示した。2) dGはC群に比較し、R群で有意に低値を示したが、M群ではC群よりさらに有意な高値を示した。8-OHdGはC群の 9.9 ± 3.8 pM/mgDNAに比較し、R群では 14.3 ± 6.5 pM/mgDNAと有意に高値を示したが、M群では 5.2 ± 3.3 pM/mgDNAとC群レベル以下にまで有意な低下を示した。DNA酸化の指標である8-OHdG/dG比も8-OHdGと同様の傾向であった。(結論) 虚血-再灌流により高値を示したLPOおよび8-OHdG/dG比はいずれもM投与により著明に低下したことから、Mの経母体投与は、胎仔脳内の脂質のみならずDNAの酸化変性をも抑制することが明らかになった。今回の検討から、酸化ストレスによる胎仔脳障害に対するMの抗酸化治療薬としての可能性が示唆された。