

163 新生仔の低酸素性虚血性脳障害発生におけるinducible nitric oxide synthase (iNOS)の関与

鳥取大

池野慎治, 高橋弘幸, 長田直樹, 伊藤隆志, 寺川直樹

【目的】ラット新生仔低酸素性虚血性脳障害モデルにおける一酸化窒素(NO)の関与について報告してきた。今回は、脳障害発生に及ぼすiNOSとperoxynitriteの役割を検討した。

【方法】生後7日目のWistar系ラット右頸動脈を結紮後、90分間の低酸素(8%)負荷を行った。負荷終了直後と6, 12, 24, 48, 72, 168時間後に経心灌流を行い、直ちに脳を摘出した。1)iNOSおよびNOとO₂⁻との反応産物であるperoxynitrite発生の指標となる3-nitrotyrosine(NT)の発現をWestern blot法で検討した。2)大脳皮質のiNOS活性をcitruiline assayで評価した。3)脳の凍結切片を用いて、免疫染色によりiNOSとNTの発現を検索した。4)負荷直前にiNOSの選択的阻害剤であるS-methylisothiourea sulfate (SMT) 50mg/kg を腹腔内投与し、168時間後の脳冠状断面における右大脳皮質梗塞巣面積比率の算出とNT発現の観察を行った。【成績】1) 負荷12-48時間後に虚血側でiNOSの発現が観察された。NTは虚血側優位に発現がみられ、48時間で最大となった。2)大脳皮質虚血側のiNOS活性は負荷24時間後から有意に上昇し、48時間後に最大となった。3)免疫染色では、大脳皮質虚血側とくに梗塞巣周囲にiNOSおよびNTの発現が観察された。4)SMT投与により虚血側脳梗塞巣は有意に減少し、NTの発現は抑制された。【結論】周生期末熟脳において、低酸素虚血負荷によるiNOSの発現とperoxynitriteの産生亢進が脳障害増悪に関与する事が示唆された。

164 子宮動脈結紮によるIUGRラット胎仔臓器におけるエンドセリン受容体サブタイプの遺伝子発現の検討

東女医大

張 艶萍, 高木耕一郎, 熊谷万紀子, 村岡光恵, 黒島淳子

【目的】慢性胎児低酸素症における血流再分配機構に占めるエンドセリン(ET)の役割を解明するために、子宮動脈結紮によるラットIUGR胎仔の臓器レベルのET_A, ET_B受容体の遺伝子発現の変化を検討した。【方法】妊娠SDラットのDay 18に片側子宮動脈を結紮し、非結紮側を対照としてDay 21に胎仔脳、肺、腎を摘出、ET_A, ET_B受容体mRNAをcompetitive PCRにより定量し、両受容体発現の変化をmRNA濃度化(ET_A/ET_B)で表した。【成績】結紮側の胎仔の体重、腎重量は非結紮側の胎仔に比し、それぞれ76%, 65%と有意の低値(p<0.01)を示したが、脳、肺重量はそれぞれ101%, 90%と有意差を認めなかった。ET_A/ET_Bは脳、肺、腎で非結紮群(n=5)と結紮群(n=5)でそれぞれ、0.57±0.05 vs 0.26±0.01, 0.54±0.11 vs 0.31±0.02, 0.09±0.01 vs 0.26±0.03と脳、腎において両群間で有意差(p<0.01)を認めた。【結論】子宮動脈結紮によるラットIUGRにおいて胎仔臓器のET受容体サブタイプの変動を検討した。慢性低酸素負荷に対し発育抑制のみられた腎では血管収縮に与るとされるET_A受容体のmRNAの相対的な増加を示す一方、発育抑制がない脳では血管拡張に与るとされるET_B受容体のmRNAの相対的な増加を認めた。慢性胎児低酸素症における血流再分配には低酸素負荷により誘導される臓器レベルでのET受容体サブタイプの発現の差異が関与する可能性が示唆された。