

P-D-2

2 型糖尿病マウスの低酸素脳虚血障害に対する霊芝菌糸体培養培地抽出物 (MAK) の脳保護効果作用メカニズムの解析

Cerebroprotective mechanisms of a water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia (MAK) against hypoxia-ischemia injury in type 2 diabetic mice

○玄 美燕¹⁾, 岡崎 真理¹⁾, 岩田 直洋¹⁾, 神内 伸也¹⁾,
松崎 広和¹⁾, 鈴木 史子²⁾, 飯塚 博²⁾, 日比野 康英¹⁾

1) 城西大院・薬, 2) 野田食菌工業(株)

The neuroprotective mechanisms of a water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia (MAK) against cerebral injury induced by hypoxia-ischemia followed by reoxygenation (H/I) in KK-A^y mice, a type 2 diabetic model, were investigated. Compared to normal C57BL/6J mice, KK-A^y showed an exacerbated brain injury by H/I, which was associated with increased superoxide production and number of apoptotic cells in the ischemic penumbra. Furthermore, down-regulation of Bcl-2 and BDNF mRNA and up-regulation of CHOP mRNA by H/I were found in the KK-A^y cortices. Oral pretreatment with MAK (1 g/kg/day) for a week significantly suppressed the exacerbation of ischemic injury and changes in these mRNA expressions. These results suggest that the mechanisms for neuroprotection of MAK may be attributable to its anti-oxidant and anti-ER stress properties.

【目的】

脳虚血時には、虚血/再灌流時に生じる酸化ストレスによって神経細胞にアポトーシスが誘発され、梗塞巣が拡大する。一方、糖尿病は、体内酸化ストレスを増大させ、虚血性脳障害を悪化させることが報告されている。これまでに我々は、2 型糖尿病マウス KK-A^yにおいて、比較的強い抗酸化作用を有する霊芝菌糸体培養培地抽出物 (MAK) が低酸素脳虚血/再灌流 (H/I) によって誘発した脳障害を軽減することを明らかにしている。そこで本研究では、MAK の脳保護作用メカニズムについて検討した。

【方法】

KK-A^y マウス (♂, 8 週齢) に MAK (1 g/kg/day) を 7 日間経口投与した後、H/I を行った。H/I 前後に尾静脈から血漿を採取し、体内酸化ストレス度を測定した。H/I 処置 24 時間後に脳サンプルを採取し、虚血の周辺領域におけるアポトーシス陽性細胞を TUNEL 染色によって評価した。さらに、Real Time RT-PCR 法によって Bcl-2, BDNF, CHOP の mRNA 発現量を調査した。

【結果・考察】

KK-A^y マウスでは、正常マウスと比較し、体内酸化ストレス度の増大および H/I による脳障害の悪化が認められた。また、KK-A^y マウスの虚血周辺部では、アポトーシス抑制因子の Bcl-2 および脳保護因子の BDNF の mRNA 発現量が有意に減少する一方、ER ストレスによって誘導されるアポトーシス促進因子である CHOP の mRNA 発現量が増加していることが明らかとなった。これに対して、MAK を 1 週間経口投与した KK-A^y マウスでは、H/I による酸化ストレス度の増大や脳障害の悪化が有意に抑制され、さらに、虚血周辺部における Bcl-2, BDNF の発現低下、および CHOP の発現上昇が抑制された。これらの結果から、KK-A^y マウスでは、糖尿病態における体内酸化ストレスの増大により虚血性脳障害が悪化し、一方、MAK の長期投与は、神経細胞の酸化ストレスおよび ER ストレスを軽減し、アポトーシスを抑制することにより脳保護作用を示すことが示唆された。