

IV-2

糖尿病態ラットの虚血性脳障害に対する アスコルビン酸の神経保護効果

○小川 直人, 岩田 直洋, 玄 美燕, 神内 伸也
松崎 広和, 岡崎 真理, 日比野 康英

城西大・薬

【目的】

我々は、糖尿病態時に脳虚血を併発させると、脳障害が増悪することをすでに明らかにしている。この際、アスコルビン酸 (AA) の経口摂取が脳障害に対して著しい軽減効果を示すことを報告しているが、その作用機序については明らかになっていない。本研究では、糖尿病態ラットを用いて一過性脳虚血処置による脳障害に対する AA の保護作用メカニズムについて解析した。

【方法】

非糖尿病 (non-DM; SD, ♂, 8 週齢) および糖尿病 (DM; SD, ♂, 5 週齢時にストレプトゾトシン 50 mg/kg 腹腔内投与後 3 週, 血糖値 300 mg/dL<) ラットに AA (100 mg/kg/day) を 2 週間経口投与した後、中大脳動脈閉塞/再灌流 (MCAO/Re) 処置し、24 時間後の脳切片の TTC 染色により梗塞巣を測定した。また、皮質ペナンプラにおけるスーパーオキシド産生、アポトーシス、炎症性関連因子や AA 輸送体として機能する SVCT2 の発現を蛍光染色で解析した。さらに、血中および脳皮質中の AA 量を測定した。

【結果】

DM では、non-DM と比較して MCAO/Re 後の梗塞巣形成が顕著であった。これに対して、AA を経口投与した non-DM および DM 両群でその形成が軽減した。同様に DM では、平常時の脳においてスーパーオキシド産生や TNF- α 、IL-1 β の発現が促進しているのに対し、AA 投与ではこれらが有意に抑制された。さらに、MCAO/Re 処置後の脳において、これらの発現が両群で急激に増加したが、AA 投与で顕著に低下し脳細胞のアポトーシスが抑制された。MCAO/Re 処置後の神経細胞での SVCT2 発現は、non-DM で増加したのに対して DM では変化しなかったが、AA 投与によってその発現が誘導された。また、血漿中の AA 量は DM 群で減少していたが、AA 投与によって non-DM レベルにまで改善した。一方、脳組織では、MCAO/Re 処置によって non-DM と DM の両群で AA 量が低下したのに対して、AA 投与群ではその低下が抑制された。

【結論】

以上の結果から、AA による脳保護効果は、神経細胞の AA 輸送体 SVCT2 の発現を促進させることで虚血による酸化ストレスや炎症反応を抑制するためと考えられた。