

IV-2

慢性脳低灌流ラットにおけるフェルラ酸誘導体 FAD012 の脳保護効果

○浅野 昂志¹⁾, 松崎 広和¹⁾, 奥平 嵩士¹⁾, 金本 貴文¹⁾, 玄 美燕²⁾,
林 浩輔²⁾, 坂本 武史²⁾, 日比野 康英³⁾, 岡崎 真理¹⁾

城西大学薬学部 1) 薬品作用学, 2) 医薬品化学, 3) 生体防御学

【目的】

脳梗塞をはじめとした虚血性脳血管障害は、様々な後遺症を引き起こし、患者 QOL の低下や介護負担の増加をもたらしている。我々は、これまでに虚血性脳血管障害に対して軽減効果を示す天然物由来の化合物を探索してきたが、その過程で、ラットに米ぬかなどに含まれるフェルラ酸 (FA) を慢性経口投与しておく、両側総頸動脈永久結紮 (2VO) 処置による虚血性脳障害が軽減されることを見出している。今回、FA をシード化合物として薬効を高めるよう分子デザインした FA 誘導体 FAD012 の脳保護効果について、FA と比較検討を行った。

【方法】

実験には 11 週齢の雄性 SD ラットを用い、FA 群には FA (10 または 30 mg/kg) を、FAD012 群には FAD012 (10 mg/kg) を 2VO 処置前の 1 週間、ラットに連日経口投与した。対照群には溶媒 (0.5%CMC) を同様に投与した。2VO 処置として、イソフルラン麻酔下、ラットの頸部を切開し、両側の総頸動脈を結紮した。FAD012 の脳血流量 (CBF) に対する影響を明らかにするため、レーザードップラー血流計を用いて 2VO 処置前後の CBF の変化を経時的に測定した。さらに、FAD012 の作用メカニズムを明らかにするため、NO 合成酵素阻害薬 (L-NAME)、H₂S 合成酵素阻害薬 (O-carboxymethyl-hydroxylamine hemihydrochloride (CHH)) を 2VO 処置前に腹腔内投与し、同様に CBF を測定した。2VO 処置 24 時間後にラットを屠殺して脳サンプルを採取し、皮質における ROS 産生および細胞死を、DHE 染色、Nissl 染色によりそれぞれ評価した。

【結果】

対照群のラットでは、2VO 処置から 24 時間後の生存率が 71%あったのに対し、FAD012 を投与した群では、その生存率は 94%に上昇した。対照群の CBF は、2VO 処置により処置前の 56%まで減少したのに対し、FAD012 群では 79%であり、2VO による CBF の減少が有意に抑制された。一方、FA には、このような生存率増加効果および CBF 増大効果はみられなかった。FAD012 の CBF 維持作用は、L-NAME または CHH の前処置により消失した。脳組織染色では、2VO 処置 24 時間後の皮質において、有意な ROS 産生の増大および細胞死がみられたが、FAD012 はこれらを FA よりも強く抑制した。

【結論】

ラットにおいて、FAD012 の慢性的な経口投与は、血管拡張因子である NO および H₂S を介して脳虚血時の CBF 維持にはたらき、脳障害を軽減するとともに虚血後の生存率を上昇させることが示唆された。