The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Neuroprotective effects of activated protein C through the induction of insulin-like growth factor-1(IGF-1),IGF-1 receptor and its downstream signal p-Akt after spinal cord ischemia in rabbits
Author(s)	山内, 孝
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46320
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【107】

氏　　名	山内　孝（やまうち　たかし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２０１６４　号
学位授与年月日	平成 18 年３月 24 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学　位　論　文　名	Neuroprotective effects of activated protein C through the induction of insulin-like growth factor-1(IGF-1), IGF-1 receptor and its downstream signal p-Akt after spinal cord ischemia in rabbits （脊髄一過性虚血後における活性化プロテインＣのインスリン様成長因子 IGF-1、IGF-1 受容体、その下流シグナルである p-Akt を介した神経保護作用）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　福澤　正洋 （副査） 教　授　吉峰　俊樹　　教　授　白倉　良太

論　文　内　容　の　要　旨

（目的）

胸腹部大動脈瘤手術時、大動脈遮断に起因する脊髄虚血により術後 10 数パーセントに対麻痺（paraplegia）が起こる。対麻痺の中に術早期には下肢運動能は認めるもののその後運動機能障害を発症する Delayed paraplegia がその中の 20～40%に発症するとされている。近年 Delayed paraplegia の発症機序の解明とその対策について種々の研究がなされつつあるが、発症機序は十分明らかでなく、また治療方法も確立しておらず、その有効な治療法が望まれる。その中で、好中球や単核球等から産生される様々なサイトカインが脊髄や脳などの中枢神経の虚血障害に関与していると示唆する報告も認められる。そこで抗炎症性サイトカインの抑制効果をもち、SIRS に対して臨床使用され、また動物実験レベルにおいて脳梗塞に対して有効であると報告されている活性化プロテイン C（APC）について、脊髄虚血性障害に発症する Delayed paraplegia に対するその保護効果ついて作用機序も含めて検討した。

（方法）

実験動物はウサギ。大腿動脈よりバルーンつきカテーテルを挿入し、腎動脈下で拡張し脊髄への血流を遮断。10 分虚血では対麻痺は生じず、20 分虚血では術直後より paraplegia を発症する。しかし 15 分虚血にて術後２日後より Delayed paraplegia を発症する。術後７日目の病理学的検討にて選択的に正常群に比べ 60%の motor neuron が減少する。この脊髄 15 分虚血モデルにて APC の薬剤効果を、術後１、２、７日目の肉眼的下肢運動スコアーならびに術後７日目の脊髄標本にて生存 motor neuron 数にて検討。また作用機序の検討のため、虚血後８時間、１日、２日目の motor neuron 内 signaling をインスリン様成長因子（IGF-1）ならびにその receptor である IGF-1R、そしてその下流生存 signal である p-Akt に関して免疫染色ならびに Western blotting にて検討した。

（成績）

APC 非投与群では術後７日目の下肢運動スコアー（Johnson score；正常；５　完全麻痺；０）は 2.6±0.9 に対し、APC 投与群では 4.2±0.83 と有意（P＝0.019）に改善した。APC 非投与群脊髄前角における虚血７日目の生存 motor

neuron 数は sham 群（19.0±1.0）に比べ 60%の motor neuron が選択的に減少（7.8±3.1：p＜0.0001）。一方 APC 投与群では 15.6±1.0 で contorl 群に比べ有意（p＝0.0066）に改善。また APC 投与により、虚血後において motor neuron 内に IGF-1、の発現増強ならびに IGF-1R の発現、その下流シグナルで生存シグナルである p-Akt の発現延長が確認された。

（総括）

虚血性脊髄障害に対して APC は有効で、その作用機序として IGF-1 ならびに IGF-1R を介したリン酸化 Akt の生存シグナル増強が関与している可能性が示された。以上より APC の虚血前投与により胸腹部大動脈瘤手術時に生じる脊髄障害を軽減できる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

胸腹部大動脈瘤手術時に生じる対麻痺は全体の 10-20%程度発症されるとされ、一度生じた場合その障害は不可逆的であり、その予防が極めて重要であるといえる。また対麻痺の中でも術後遅発性に発症する delayed paraplegia は、対麻痺の中で 20%程度存在するとされるが、そのメカニズムならびに有効な治療法は全く確立されていない。本実験は炎症性サイトカインである TNFalpha の抑制効果があり、動物実験にて脳梗塞時の神経障害の軽減に効果があると報告され、臨床上実際用いられている activated protein C（APC）を用いて delayed paraplegia に対する効果を検討した。

兎の脊髄 15 分虚血にて、下肢運動能は虚血直後は正常であるが 2 日目より除々に低下する。APC 非投与群では術後 7 日目の下肢運動スコアー（Johnson score；正常；5　完全麻痺；0）は 2.6±0.9 に対し、APC 投与群では 4.2±0.83 と有意（p＝0.019）に改善した。APC 非投与群脊髄前角における虚血 7 日目の生存 motor neuron 数は sham 群（19.0±1.0）に比べ 60%の motor neuron が選択的に減少（7.8±3.1：p＜0.0001）。一方 APC 投与群では 15.6±1.0 で contorl 群に比べ有意（p＝0.0066）に改善。また APC 投与により、虚血後において motor neuron 内に IGF-1、の発現増強ならびに IGF-1R の発現、その下流シグナルで生存シグナルである p-Akt の発現延長が確認された。

本研究にて実際臨床で用いられている薬剤で胸腹部大動脈瘤手術時に生じる delayed paraplegia に有効であると証明され、その手術成績に寄与するものと考えられた。また中枢神経における炎症性サイトカインの抑制により内因性神経保護因子の発現に影響を与える可能性について言及した点で非常に意義深く、学位の授与に値すると考えられる。