

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-210	13-224	高崎健康福祉大学
題名(原題/訳)		
Neuroprotection conferred by post-ischemia ethanol therapy in experimental stroke: an inhibitory effect on hyperglycolysis and NADPH oxidase activation. 実験的脳卒中後虚血後のエタノール療法は神経保護作用をもたらす: 過剰解糖作用と NADPH 酸化酵素活性化に対する阻害効果		
執筆者		
Kochanski R, Peng C, Higashida T, Geng X, Huttemann M, Guthikonda M, Ding Y.		
掲載誌		
J Neurochem. 2013 ;126(1):113-21. doi: 10.1111/jnc.12169.		
キーワード		PMID:
エタノール、局所脳虚血、過剰解糖作用、神経保護作用		23350720
要旨		
<p>目的: 中等度のアルコール消費は脳虚血侵襲に対して神経保護作用を示す。我々はラットの虚血/再環流モデルで、虚血後 4 時間以内の中等度用量のエタノール(1.5 g/kg)の投与が、脳梗塞巣の容量を低下させ、機能障害を改善することを示した。しかし、エタノールによる神経保護作用の機序は十分には分かっていない。脳虚血周辺部でのグルコース取り込みと酸素利用速度に対する代謝の増加(過剰解糖作用)が報告されている。また、スーパーオキシド産生酵素である NADPH 酸化酵素(NOX)の活性化が、有害な活性酸素種(ROS)の過剰産生を通じて虚血/再環流障害を悪化させることが示されている。NOX はグルコース代謝に依存し、グルコース供給と異化反応の増加は ROS 産生の増加へとつながる。本研究では、脳虚血における過剰解糖作用と NOX 活性化に対するエタノールの作用を検討した。</p> <p>方法: Sprague-Dawley ラットを用い、中大脳動脈の 2 時間の梗塞を行った。次の 3 つの実験を行いエタノールの効果について検討した。(i) 再環流 24 時間での神経保護作用を梗塞巣容量と神経障害を測定して評価した。(ii) 大脳皮質グルコース代謝と乳酸アシドーシスを、脳および血中グルコースとグルコーストランスポーター 1 と 3 (GLUT1、GLUT3)、ホスホフルクトキナーゼ (PFK)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、乳酸を測定して評価した。(iii) 再環流 3 時間での NOX の活性化を酵素活性と NOX サブユニットの発現を測定して評価した。</p> <p>結果: 再環流 24 時間後のエタノール(1.5 g/kg)の投与は、梗塞巣容量を 40%、神経障害を 48% 低下させた。一方、再環流初期の 3 時間後のエタノール投与は、解糖系酵素の発現と乳酸レベルの上昇を抑制した。エタノールは、再環流 3 時間後に減少した大脳皮質グルコースを増加し、血中グルコース濃度を上昇した。このことは、エタノールがグルコースの細胞取り込みと利用率を低下させ、過剰解糖作用を抑制していることを示唆している。さらに、エタノールは NOX 酵素活性(45%の低下)と NOX サブユニット gp91 (phox) の発現を低下(38%)させることで、虚血で生じた NOX の活性化を抑制した。</p> <p>結論: 虚血後のエタノール処置は、過剰解糖作用とそれに関連した NOX の活性化を抑制することで神経保護作用を生じる。血糖低下の危険性がないことから、過剰解糖作用を抑制するエタノールの虚血/再環流の最初の数時間での処置は、脳卒中後の治療として有望である。</p>		