

平成16年度自治医科大学医学部 研究奨励金研究成果報告

血管性脳浮腫における脳血管壁細胞の制御

解剖学講座解剖学部門 竹内 公一

フリーラジカルスカベンジャー (MCI-186) および HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) の脳血管壁細胞への影響を血管性脳浮腫において観察した。特に脳血管周囲マクロファージのエンドソーム, ライソソーム機能を中心に解析した。脳血管周囲マクロファージは, 細動静脈の周囲に存在し, 毛細血管の血液脳関門とは別のバリア機能を果たし, 異物摂取能, 抗原提示能を有する。この細胞の機能が薬剤投与によって変化するのを観察した。

MCI-186は, 急性の脳血管障害の治療に用いられるようになって効果をあげている。しかし, 細胞レベルのスカベンジャーである脳血管周囲マクロファージとの関連や作用についての理解がすすんでいるとはいえない。また, スタチンは多様な機能を有するが, その免疫調節機能が注目されており, 脳血管周囲マクロファージの機能に影響していると考えられる。

本研究では, ラットの脳へドライアイスによる凍結障害を加え, 脳浮腫モデルを作成し, このモデル動物に, 10mg/kg体重の MCI-186, あるいは 1 mg/kg体重のフルバスタチンを障害直後に投与した。経時的に標本を採取し, 脳血管壁細胞, 特に, 細動脈・静脈壁に存在する脳血管周囲マクロファージを中心に, 脳実質中の細胞の変化を含めて観察した。

薬剤非投与では, 血管内投与した HRP の漏出に対する脳血管周囲マクロファージの貪食は, 障害後 3日頃まで続くが, ミクログリアを含む実質の細胞による貪食はほとんど観察できなかった。抗原提示能に関わる MHC class II や B7などの膜分子の発現は, 貪食に遅れて出現し, 障害後 7日頃に強かった。この抗原提示能に関わる分子の発現は, 弱いながらも, ミクログリアにも観察された。

MCI-186投与により, 非投与ではほとんど観察されなかったミクログリアによる異物摂取が観察されたが, マクロファージ系細胞による貪食が活発な期間は短縮していた。脳血管周囲マクロファージの抗原提示能に関わる分子の発現は抑制され, ミクログリアにはほとんど観察することができなかった。長期的な観察では, 障害部位とその周辺の組織の欠損がエダラボン投与によって拡大していた。

フルバスタチンの投与では, 非投与に比べ, 貪食が早期に活発化する一方, 貪食が活発な期間は, MCI-186投与に比べても短縮していた。抗原提示能に関わる分子の発現は, 非投与に比べ, 脳血管周囲マクロファージについてもミクログリアについても強く, その発現は早期に観察された。

MCI-186もスタチンも, 抗酸化剤としての機能を有し, また, いずれも免疫調節機能を持っているとされているなど, 多様な機能を有する点で類似している。しかし, 脳凍結障害による血管性脳浮腫における効果は異なっていた。また, その影響も, 脳血管周囲マクロファージとミクログリアでは異なっていた。これが, 投与した薬剤の直接の効果であるかどうかは検討の余地があるものの, 脳血管周囲マクロファージおよびミクログリアの機能制御の可能性を示すものと考えられた。これらの作用を利用し, 脳病変の病態を制御できる可能性が示唆された。

生薬由来物質のヘリコバクター・ピロリに対する抗菌活性の解析

感染・免疫学講座細菌学部門 林 俊治

【目的】 *Helicobacter pylori* (HP) はヒト胃粘膜に感染し, 慢性胃炎・消化性潰瘍・胃癌・胃 MALT リンパ腫の重要な病原因子となる。従って, HP を除菌することで, これらの疾患の

治療・予防が可能となる。現在、二剤の抗生物質にプロトンポンプ阻害剤を組み合わせた三剤併用療法が優れた除菌効果を示している。しかし、抗生物質に対する耐性菌は着実に増加しており、HP に対する新たな抗菌剤が求められている。一方、様々な生薬由来物質が抗菌活性を持つことが報告されており、これらの中に HP 除菌薬として有望な物質が存在する可能性がある。そこで、本研究において生薬由来物質の HP に対する抗菌活性の検討を行った。

【材料と方法】アジア各地で消化管疾患の治療に用いられてきた植物性生薬から、36種類のポリフェノール類、4種類のテルペノイド類を抽出し、これらの HP に対する抗菌活性を検討した。抗菌活性の検討には、HP 標準菌株 2 株、臨床分離菌株 30 株を用いた。抗菌活性の評価は各物質の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法で測定することで行った。また、有効な抗菌活性を示した物質については、抗菌メカニズムを解析する目的で、抗菌作用モード・菌の形態への効果・脂質膜への効果などを検討した。

さらに、HP の除菌に現在使用されている抗生物質：アモキシシリン (AMPC)、クラリスロマイシン (CAM)、メトロニダゾール (MNZ) と生薬由来物質の併用効果の検討も行った。

【結果】今回検討した生薬由来物質のうち、加水分解性タンニン類は全て HP に対して有効な抗菌活性を示した。加水分解性タンニン類の中では、二量体・三量体に比べ単量体の方が強い抗菌活性を示す傾向が見られた。特に、加水分解性タンニンの単量体である Tellimagrandin I (TG-I) と Tellimagrandin II (TG-II) が強い抗菌活性を示した。加水分解性タンニン類以外の物質は、わずかの例外を除き、有効な抗菌活性を示さなかった。TG-I の抗菌作用モードは殺菌的であり、その殺菌活性は時間依存性・濃度依存性であった。また、TG-I は HP に対して強い凝集活性を示した。HP に抗菌活性を示す加水分解性タンニン類は脂質膜に対して、時間依存性・濃度依存性に傷害活性を示した。

TG-I および TG-II と抗生物質を併用し、その併用効果を検討したところ、どちらの物質も濃度依存性に AMPC の抗菌活性を向上させた。一方、これらの物質は CAM および MNZ

の抗菌活性にはほとんど影響を与えなかった。

【考察】本研究により、生薬由来の加水分解性タンニン類が HP に対して殺菌的な抗菌活性を示すことが判明した。特に、その単量体である TG-I および TG-II は強い抗菌活性を持っていた。これらの加水分解性タンニン類は脂質膜傷害活性を持っており、これらの物質は HP の細胞膜に傷害を与えることで抗菌活性を示すと考えられる。さらに、TG-I もしくは TG-II を AMPC に併用することで、AMPC の抗菌活性が向上することが判明した。TG-I、TG-II は細胞膜を傷害し、AMPC は細胞壁の合成を阻害する。つまり、細菌の表層を構成する細胞膜と細胞壁を同時に攻撃することで、併用効果が得られたのかもしれない。

【結論】生薬由来の加水分解性タンニン類は将来の HP 除菌薬としての可能性を持っている。特に、加水分解性タンニン類と AMPC の併用は HP 除菌のための新しい処方として有望である。

神経調節性失神の病態解明についての研究

自治医科大学循環器内科

江口 和男, 苅尾 七臣, 富澤 英紀
石川 譲治, 星出 聡, 石川 鎮清
島田 和幸

(背景) 救急外来の全患者のうち、3%が失神を主訴とするといわれている。また、急患室に来る全失神患者の40~50%は再発すると言われており、失神患者の16~35%に外傷が認められる。神経調節性失神は交感神経に対する副交感神経の over-activity が原因で起こるとされているが、前兆のあるものは4割にしか満たず、6割は前兆なしに生じるため特に、自動車の運転中の失神は社会的にも非常に重要な問題である。

神経調節性失神 (NMS) では、Tilt 試験を行って診断するが、Tilt 試験の陽性率は70%程度であるため、Tilt 試験陰性例でも NMS を否定できない。一方、NMS では自律神経障害が高率に認められるため、自律神経機能を評価する