

脳虚血障害におけるキニン-カリクレイン系の関与

○松尾 由理¹, 池内 学¹, 馬嶋 正隆², 佐々木 泰治¹(¹北里大薬,²北里大医)

【目的】近年、脳梗塞部位においてブラジキニン (BK) が産生すること、また、BK 受容体が脳梗塞障害悪化に寄与することが報告された。しかし、虚血後の BK 産生機序や BK 前駆体であるキニノーゲン (KNG) の役割については不明であった。そこで本研究では、脳虚血障害におけるカリクレイン-キニン系の役割について KNG 欠損ラットを用いて解析した。

【方法】KNG 欠損型ラット(KNG(-))及びその野生型ラット(WT)の中大脳動脈を 1 時間閉塞、24 時間再灌流後に脳を採取し各実験に用いた。脳内 BK 量は市販の EIA キットにより、脳梗塞体積は TTC 染色により、脳浮腫は脳体積変化と脳水分量変化の測定により、アポトーシスは TUNEL 染色及び caspase-3 免疫染色により、また、神経学的行動障害は片麻痺などの行動障害をスコア化することで評価した。

【結果】一過性脳虚血 24 時間後の脳梗塞体積は KNG(-)では WT に比べ有意に減少していた。この時の、梗塞側の脳体積および脳水分量の増加も KNG(-)では WT に比べ有意に低値だった。また WT の梗塞部位にて多数認められる TUNEL 及び caspase-3 陽性細胞は、KNG(-)では顕著に減少していた。またこの時、WT で認められる虚血後の脳内 BK 量増加は KNG(-)では完全に消失していた。さらに、脳虚血後の体重減少と片麻痺などの神経学的行動障害についても、KNG(-)では WT に比べ有意に改善していた。一方、虚血による脳血流量変化、血圧、血中 pO₂、pCO₂、pH、脳底血管走行については、両遺伝子型間で顕著な差は認められなかった。

【考察】本結果より、脳虚血後に KNG より産生される BK が脳虚血障害を悪化させることが示唆された。カリクレイン-キニン系が脳梗塞治療薬の新たなターゲットとなることが期待される。