

## 30P-am278

マウス中大脳動脈血栓モデルにおける改変型組織プラスミノゲン活性化薬により誘発される血栓溶解作用と虚血・再灌流障害の評価

○木下 実季<sup>1</sup>, 山本 翔子<sup>1</sup>, 宮崎 拓郎<sup>1</sup>, 大幡 久之<sup>1</sup>, 本田 一男<sup>1</sup>(<sup>1</sup>昭和大薬)

脳梗塞時に組織プラスミノゲン活性化薬(t-PA)を用い血管閉塞の原因である血栓を溶解し、血流を再開通させる血栓溶解療法は、脳梗塞の根本的な治療として注目されている。近年 t-PA が血栓を溶解する一方で、血流再開通に伴う虚血・再灌流障害を増強するという報告が複数の研究グループからなされている。しかし、*in vivo* で血栓を溶解して t-PA の上記作用の評価をしたという報告は少ない。そこで本研究ではマウスにおいて中大脳動脈血栓モデルを作製し、改変型 t-PA であるパミテプラーゼ(P)の作用について検討することを目的とした。麻酔下のマウスにローズベンガルを静注し、遠位中大脳動脈にレーザーを照射し、血栓を作製した。血栓は、レーザー照射部位により自発的に血流が再灌流する場合(短期血栓群)と少なくとも血栓作製から 3 時間は持続する場合(長期血栓)の 2 種類作製することができた。P は、血栓作製後 30 分に静脈から 1/10 を急速に残りを 30 分かけて持続的に注入した。総投与量は 10mg/kg になるように調整した。P の投与により長期血栓は 20~30 分後に溶解した。しかしながら、静脈の白血球動態を解析したところ、P の投与により白血球速度は減少し、細胞接着は増強された。また、mRNA 発現を確認したところ IL-1 $\beta$ ・TNF $\alpha$  などのサイトカイン類、並びにカルパイン・カテプシン等の細胞障害性分子は、P で再灌流させることでさらに増加した。以上の結果より、脳虚血障害の極初期段階において P は血栓溶解作用を示すとともに虚血・再灌流障害を増強する可能性が示唆された。この際サイトカイン経路およびカルパイン・カテプシン経路を介しているものと推測された。