

GS02-2 脳虚血性神経障害における新規治療ターゲットとしての脳内 sodium-glucose transporter の有用性

○山崎 由衣¹, 原田 慎一¹, 徳山 尚吾¹

¹神戸学院大薬

脳卒中は主要な死因のひとつに挙げられ、新たな治療戦略の開発が急務とされている。これまでに我々は、一過性局所脳虚血モデルマウスを用いた検討によって、脳虚血誘導性の耐糖能異常がその後の神経障害を増悪することを報告している。しかしながら、脳虚血後に上昇した糖による脳虚血性神経障害の発現増悪機序は未だ不明である。そこで本研究では、糖輸送体のひとつである sodium-glucose transporter (SGLT) に着目し検討を行った。SGLT は Na^+ とグルコースを細胞内に共輸送すること、さらに脳内では SGLT-1, 3, 4, 6 の存在が報告されている。我々は、脳虚血性神経障害の発現に対する SGLT の影響について検討した結果、SGLT ファミリー特異的阻害剤である phlorizin の脳局所投与により、脳虚血性神経障害が改善するという知見を得た。このことから、脳虚血後に上昇した糖が脳内 SGLT を介して神経障害の発現を増悪する可能性が示唆された。加えて、脳虚血ストレス負荷 1 日後の大脳皮質および線条体において、脳内 SGLT-1 の発現が上昇する知見も得た。さらに、脳内 SGLT のうち糖輸送能がなく、糖のセンサーとして働くことが知られている SGLT-3 の脳内ノックダウンマウスを用いた検討から、予想に反して SGLT-3 が脳保護的に機能することを明らかとした。以上の成績から、脳虚血性神経障害の発現増悪には、SGLT-3 以外の特に脳内 SGLT-1 が関与する可能性が示唆され、脳内 SGLT の制御が脳卒中治療の新たなターゲット一つとして有用であることが期待される。