

## Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice : neuroprotective effect of tempol

藤崎, 毅一郎

<https://hdl.handle.net/2324/1470644>

---

出版情報 : 九州大学, 2014, 博士 (医学), 論文博士  
バージョン :  
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (2)



氏 名：藤崎 毅一郎

論文名：

Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of tempol

(尿毒症モデルマウスにおける脳内酸化ストレスによる空間記憶障害：  
抗酸化薬テンポールの神経保護効果)

区 分：乙

## 論文内容の要旨

【背景】慢性腎臓病 (Chronic kidney disease: CKD) には、しばしば尿毒症による脳症や認知機能障害が合併する。最近の研究では、脳内酸化ストレスがこの認知機能障害に関与していると報告されている。尿毒症モデルラットの脳において酸化ストレスが上昇していることが報告されているが、酸化ストレスの上昇と尿毒症による認知機能障害との関連は、依然として明確でない。本研究では、尿毒症性脳症に対する抗酸化薬テンポール (TMP) の効果を検討した。

【方法】雄性の C57BL/6 マウスに対して、左腎摘および 2/3 右腎皮質熱焼灼を行い CKD (5/6 腎摘) マウスを作製した。空間記憶テストは、放射状水迷路試験を用いた。先ず CKD マウス作成 4 週および 8 週後に放射状水迷路試験および脳組織学的検討を行い、その後尿毒症より生じた神経細胞変性と脳内酸化ストレスに対する TMP (3mM) 投与の効果を検討した。

【結果】CKD 群はコントロール群と比べ 4 週後までは記憶能力に差はなかったが、8 週間後には記憶能力の有意な障害を認め(図 1)、TMP 投与によって CKD に伴う記憶能力の障害は改善した(図 2)。さらにヘマトキシリン-エオジン染色において CKD 群の海馬に変性神経細胞の有意な増加を認めた (図 3)。CKD 群では神経細胞に酸化ストレスマーカー 8-hydroxy-2'- deoxyguanosine が蓄積したが、TMP 投与群ではその変化がなかった。TMP 投与群では尿毒症に伴う変性神経細胞の数は減少した (図 4)。

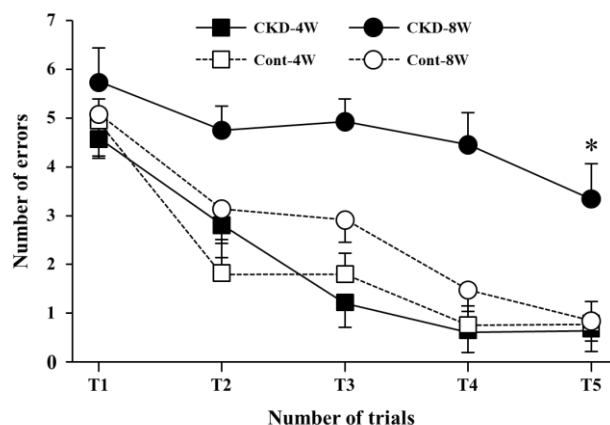


図 1

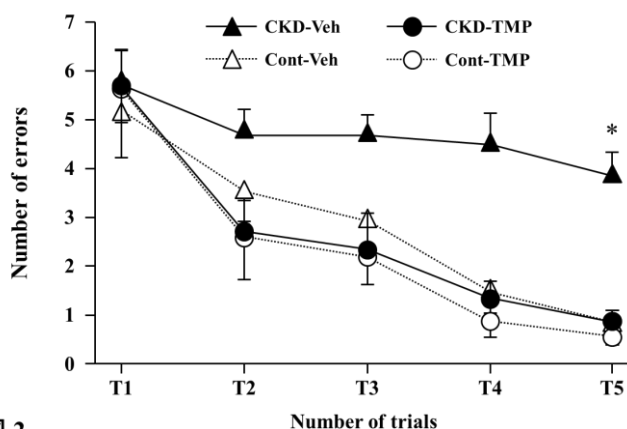


図 2

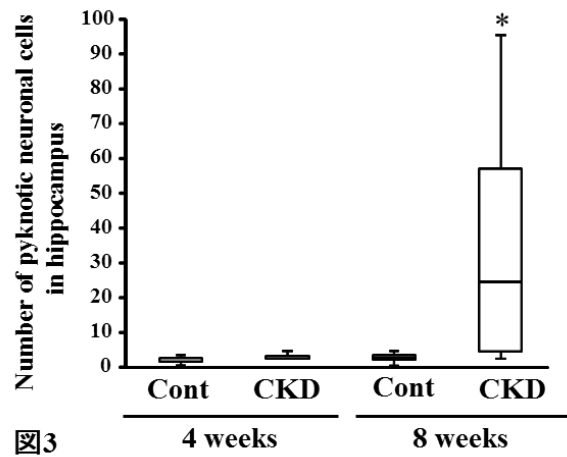


図3

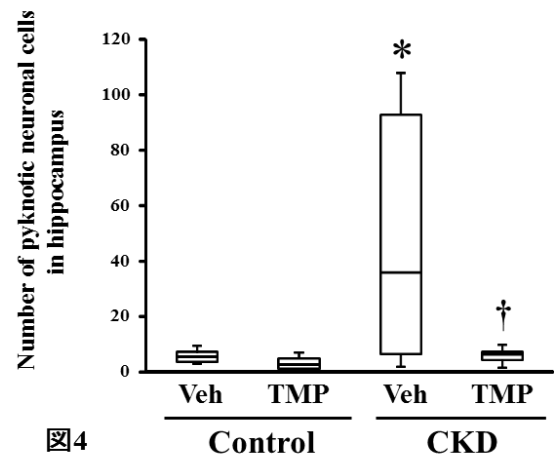


図4

【結論】本研究によって、尿毒症がマウスの空間記憶能力の障害を惹起し、TMPが酸化ストレスを抑制することで認知機能障害を改善することが明らかになった。すなわち、抗酸化薬 TMP は尿毒症による認知機能障害の治療において有用である可能性がある。