

Hypothermia Inhibits the Expression of Receptor Interacting Protein Kinases 1 and 3 After Transient Spinal Cord Ischaemia in Rabbits

元松, 祐馬

<https://hdl.handle.net/2324/4474997>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) 2019 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

氏 名：元松 祐馬

論 文 名：Hypothermia Inhibits the Expression of Receptor Interacting Protein Kinases 1 and 3 After Transient Spinal Cord Ischaemia in Rabbits

(ウサギー過性脊髄虚血モデルにおいて低体温はネクロプトーシス関連蛋白 Receptor Interacting Protein Kinases 1 および 3 の発現を抑制する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】胸部および胸腹部大動脈瘤手術後に神経学的異常を来たさず覚醒した患者において、遅発性に対麻痺を発症することが臨床的に経験される。その機序はいまだ不明ではあるが、脊髄虚血後の遅発性運動神経細胞死にネクロプトーシスが関与しているのではないかと考えた。ネクロプトーシスとは制御されたネクロトーシスの一つであり、RIP (Receptor Interacting Protein Kinase) 1、RIP3 により誘導される。一方 NF- κ B 経路を誘導する cIAP (cellular Inhibitor of Apoptosis Protein) 1/2 によりネクロプトーシスは阻害される。今回、ウサギー過性脊髄虚血モデルおよび脊髄冷却モデルを用い、運動神経細胞内における RIP1、RIP3、cIAP1/2 の発現を比較、検討した。

【方法】本研究では日本白色家兎 (オス、体重 2.5~3.0kg) を使用した。脊髄虚血は右の大腿動脈からバルーンカテーテルを 15cm 挿入し、腎動脈下の大動脈遮断を行い誘導した。ウサギを 3 群に分け、sham 群 (6 羽、カテーテル挿入のみ)、常温虚血群 (24 羽、カテーテル挿入後 15 分間大動脈遮断)、冷却虚血群 (24 羽、大動脈遮断中に背部冷却) で比較検討した。

【結果】後脚機能を Modified Tarlov score を用いて評価した。Sham 群では術後 7 日目まで後脚機能は正常に保たれていた。常温虚血群では術後 2 日目から悪化を示し、7 日目には麻痺となった。冷却虚血群では術後 7 日目まで後脚機能は正常であった。組織学的評価では sham 群、冷却虚血群では脊髄全角内の運動神経細胞の生存を認めたが、常温虚血群では術後 2 日目までは細胞の生存を認めるものの、7 日目にはその約 70% の減少を認めた。ウェスタンブロットでは、常温虚血群において術後 8 時間後から RIP1、RIP3、cIAP の発現が有意に亢進しており、RIP3 の発現亢進は術後 2 日目まで持続していた。冷却虚血群ではいずれの蛋白も有意な発現は認められなかった。免疫組織染色では常温虚血群の運動神経細胞内で RIP3、cIAP1/2 が発現していることが確認できたが、冷却虚血群では明らかな発現は認められなかった。二重蛍光染色では RIP3、cIAP1/2 が同一細胞内で発現していることが認められた。

【結語】一過性脊髄虚血後の遅発性対麻痺にネクロプトーシスが関与していること、脊髄冷却によるストレス応答反応の抑制が神経細胞に保護的に作用していることが示唆された。