

## 受賞主題「脳保護薬の研究・開発と臨床応用」

総合東京病院 神経内科

片山 泰朗

近年、脳梗塞治療に血栓溶解薬 rt-PA(recombinant tissue plasminogen activator)が使用されるようになったが、rt-PA の脳梗塞急性期患者への使用率は治療制限時間などのため 2~5%に留まり、残りの 95%以上には使用されていないのが現状である。脳梗塞患者の予後の改善のためには不可逆的変性に陥った梗塞の中心部の周辺に存在するいわゆる penumbra 領域を適切な対策により救助することが重要で、治療制限時間にとらわれず、より多くの患者に安全に使用できる脳保護薬の開発が切に望まれる。

脳保護薬の開発には 1980 年代からフリーラジカルスカベンジャー、Ca<sup>2+</sup>拮抗薬、興奮性アミノ酸拮抗薬、免疫抑制薬などの多くの薬剤が開発されてきたが、いずれも成功に至っていない。

研究者らは過去約 40 年に渡ってヒト脳梗塞患者やラット脳虚血モデルを用いて脳保護薬の研究開発に携わってきた。その主な研究は①抗脳浮腫薬グリセロール®、②フリーラジカル消去薬エダラボン、③免疫抑制薬 FK506(タクロリムス)、④不飽和脂肪酸 EPA(eicosapentaenoic acid)、⑤スタチン(アトロバスタチン)、⑥マクロライド系抗生物質、⑦骨髄幹細胞移植である。

本文ではエダラボン、FK506、EPA およびマクロライド系抗生物質の研究結果を中心に述べる。

フリーラジカル消去薬エダラボン：ヒト脳梗塞患者による臨床的研究においてエダラボンは脳梗塞周辺部において T<sub>2</sub>緩和時間を有意に減少させ、脳浮腫を軽減させた。また虚血により傷害されたグリア細胞に由来する Ca<sup>2+</sup>結合蛋白である血清 S100β を減少させ、虚血性脳傷害を軽減させた。また、脳虚血モデルによる基礎的研究において脳梗塞体積、脳浮腫を減少させ、アポトーシスを抑制した。

免疫抑制薬 FK506：脳虚血モデルに FK506 を虚血後投与すると脳梗塞体積・脳浮腫を有意に減少し、神経徴候を改善し、また抗酸化作用および抗炎症作用をもつことも示された。また、その therapeutic time window は 60 分から 120 分の間にあることが観察された。

不飽和脂肪酸 EPA：脳虚血モデルに EPA を虚血前 7 日間投与することにより、脳梗塞体積・脳浮腫を有意に減少させ、神経徴候を改善した。また抗酸化作用がその効果に関与することが示唆された。

マクロライド系抗生物質：エリスロマイシン(EM)、クラリスロマイシン(CAM)、ロキシスロマイシン(RXM)、アジスロマイシン(AZM)、キタサマイシン(INN)の各種マクロライド系抗生物質を脳虚血モデルにそれぞれ虚血前 7 日間投与し、脳虚血に及ぼす効果について検討した。その結果、脳梗塞体積・脳浮腫が軽減され、神経徴候が改善された。また、

EM の虚血後投与においても同様の結果が示され、また抗酸化作用・抗炎症作用が認められた。さらに培養神経細胞を用いて無酸素・無ブドウ糖負荷(oxygen-glucose deprivation:OGD)に対してあらかじめ EM 投与しておくで神経細胞死が有意に改善された。以上のごとく、マクロライド系抗生物質、特に EM は虚血性傷害や OGD 負荷に対して神経保護作用があり、急性期脳梗塞の脳保護薬として有用であることが示された。