

論 文 要 旨

鹿児島大学

虚血性脳卒中モデルラットを用いた 日本の伝統的な漢方薬である人參養栄湯と運動による 神経修復機構を介した機能回復促進について

(Stimulation of functional recovery via neurorepair mechanisms by the traditional Japanese herbal medicine, Ninjin'yoeito, and physical exercise in a rat ischemic stroke model)

氏 名 谷 明

【目的】人參養栄湯（Ninjin'yoeito: NYT）は、12種類の生薬からなる日本の伝統的な漢方薬である。NYTの構成生薬が神経栄養作用および神経保護効果を発揮することが報告されている。また、リハビリテーションに用いられる運動療法や薬物療法によって、神経生理学的・神経解剖学的な可塑性がもたらされ、脳卒中後の機能回復につながるということが報告されている。しかし、脳卒中患者においてNYTおよび運動との併用療法の可能性とそのメカニズムについては検討されていない。本研究では脳卒中後の神経保護と機能回復に対するNYTおよび運動との併用効果を明らかにすることを目的に検討を行った。

【方法】成熟した雄のラットに中大脳動脈閉塞（MCAO）60分後に再灌流を行い、脳梗塞を作成した。MCAOを作成した後、虚血再灌流（Ischemic Reperfusion: IR）群、NYT群、運動（Exercise; Ex）群、NYT+Ex群の4群に群分けを行った。NYT群およびNYT+Ex群のラットは、MCAOの1日後に1%のNYTを含む飼料を摂取させた。運動はMCAOを作成した3日後から週5回、電動トレッドミルを用いて行った（8～15m/分、20分/日）。NYT治療と運動はMCAO作成後4週間継続した。神経障害の評価には神経学的スコア、感覚運動機能の評価にはロータロッド耐久テスト、棒状歩行テスト、粘着テープはがしテストを用いた。MCAO作成の4週後に脳組織を採取し、TTC染色を用いて脳梗塞体積を評価した。また、同様に採取後の組織を用いて、神経成長因子（NGF）、脳由来神経成長因子（BDNF）、トロポミオシン受容体キナーゼA（TrkA）およびB（TrkB）の発現レベル、caspase-3活性、p-Akt/Aktの比を免疫組織化学分析およびウェスタンブロッティングにて検討した。

【結果】すべての治療群において、IR群に比べ梗塞体積の減少が認められた。介入群、とくにNYT+Ex群はIR群に比べ、神経学的スコア、歩行耐久時間および棒状歩行スコアの有意な改善を認めた（ $p < 0.05$ ）。NYT群やEx群では、病変周囲のNGFやBDNFの発現が増加した。さらに、NYT+Ex群ではNGF/TrkA/p-TrkAおよびBDNF/TrkBの発現がIR群に比べ有意に増加した。病変周囲のcaspase-3陽性細胞はEx群とNYT+Ex群で減少した一方、p-Akt/Akt比はNYT+Ex群でIR群に比べ有意に増加した。

【結論】脳卒中モデルラットにおいて、NYTおよび運動は神経栄養作用を高め、神経保護効果を発揮し、運動機能を改善した。さらに、NYTと運動を組み合わせると、NGF/TrkAおよびBDNF/TrkBがさらに刺激され、Akt経路の活性化を介して神経保護効果および神経可塑性を高める可能性があることが示唆された。NYTは脳卒中後のリハビリテーションにおいて有望な補助的な薬剤となる可能性がある。