

## 論文の内容の要旨

氏名：平 山 貢 基

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名： ラット脳虚血モデルにおける海馬神経細胞障害に対する silymarin の改善効果

### 【目的】

脳梗塞の慢性期に認知症や運動障害などの後遺症が残存することがあるが、それらの後遺障害に対する治療の選択肢は限られているのが現状である。そこで本研究では、長年にわたりヨーロッパで肝保護剤として利用されてきた silymarin において、脳保護作用を有する可能性が近年報告されていることに着目し、ラット脳虚血モデルを用いて虚血後の神経細胞の変化の一つである海馬の遅発性神経細胞死に対する silymarin の効果を調べた。

### 【方法】

虚血手術後に silymarin を 1 週間投与した群（投与群）と投与しなかった群（非投与群）に分けた。虚血手術は両側内頸動脈をクリップにより 20 分間閉塞させた後に再灌流させた。虚血手術 1 週間後に脳を取り出し、作成した脳切片に対して、細胞死を反映する Fluoro Jade B (FJB) 染色、アポトーシスを反映する TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) 染色、および神経新生を反映する Bromodeoxyuridine (BrdU) 染色を行った。各染色において、海馬 CA1 錐体細胞に沿って細胞死および歯状回の神経新生を観察した。

### 【結果】

FJB 染色では、非投与群と比べて投与群において細胞死をほとんど認めなかった。TUNEL 染色では、非投与群において少数のアポトーシスを認めたが、投与群ではアポトーシスをほとんど認めなかった。BrdU 染色では、非投与群と比べて投与群において神経新生をほとんど認めなかった。

### 【結論】

Silymarin は、虚血 7 日目のラットの海馬における遅発性神経細胞死に対して細胞死を抑制する効果があった。同様に、silymarin は、虚血 7 日目のラットの海馬における神経新生に対して抑制する効果があった。以上のことから、silymarin が脳梗塞の慢性期における遅発性神経細胞死に関連して生じる血管性認知症などの後遺症に対して有効である可能性が示唆された。また、アポトーシスを起こしている細胞が投与群、非投与群ともに少数であったことから、虚血 7 日目のラットの海馬における遅発性神経細胞死の発生機序として、アポトーシス以外の細胞死が関与している可能性が示唆された。