

ラット脊髄虚血再灌流モデルにおける シンバスタチンの神経保護効果

西 塔 毅

新潟大学大学院医歯学総合研究科
生体機能調節医学専攻器官制御医学講座
呼吸循環外科学分野専攻
(主任：林 純一教授)

Neuroprotective Effects by Simvastatin on Spinal Cord Ischemia/ Reperfusion Injury in Rats

Takeshi SAITO

*Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
(Director: Prof. Jun - ichi HAYASHI)*

要 旨

【背景】下行大動脈、胸腹部大動脈の手術は、大動脈遮断による一時的な脊髄虚血が避けられ
ため、重篤な合併症である対麻痺を生じる可能性がある。対麻痺を防止するために、低体温、脊
髄ドレナージ、や虚血プレコンディショニングなどの手段があるが、それらは必ずしも充分な
効果をもたらせないばかりか、煩雑で侵襲が高く、更なる合併症を引き起こす可能性が高い。よ
って、侵襲を伴わない薬物療法による脊髄保護に期待されている。

スタチンは高脂血症の治療において使用される一般的で且つ安全性の確立された薬剤である。
近年、スタチンの神経保護作用に注目され、脳虚血再灌流においては調べられてきたが、脊髄虚
血で試された報告はなかった。そこで、本研究において、シンバスタチンが脊髄虚血再灌流に保
護効果をもたらすかラット脊髄虚血モデルで評価を行なった。

【材料と方法】雄性SDラット18匹(380-420g)を無作為にSimvastatin 10mg/kg/day (Sim
群)、Vehicle (V群)、Sham (Sham群)、の3群(各n=6)に振り分けた。Sim群は10mg/kg
を虚血前7日より一日一回と再灌流後24時間に皮下注した。

ラットは、1.5%のイソフルレン混合ガスの流れるマスクによる自発呼吸下で麻酔維持。ヘパ
リン投与後、左大腿動脈より2Frのフォガティーカーテテルを挿入し、左鎖骨下動脈直下でバ
ルーンを膨らませると同時に左総頸動脈より瀉血させ、中枢圧を40mmHgになるようにコント
ロールした。また、このとき尾動脈圧の脈圧が無くなり10mmHg以下になることを確認し脊髄
虚血とした(虚血時間は12分)。

シンバスタチンの脊髄虚血再灌流に対する保護効果は、下肢運動能と組織学的評価で行なっ

Reprint requests to: Takeshi SAITO
Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科学分
野 西 塔 毅

た。下肢運動能には Motor deficit index (MDI) を用いて、再灌流後 6-48 時間後に評価した。また、48 時間後の評価終了後、腰膨大部のパラフィン包埋切片を作成し Nissl 又は HE 染色を行なった。組織学的評価には灰白質の正常神経細胞数と白質の空胞率を観察した。

【結果】再灌流後 24, 48 時間後の Sim 群の MDI は V 群に比べ有意に下肢の回復を示した ($P < 0.05$)。

再灌流 48 時間後、脊髄前角の正常神経細胞数は、Sim 群では V 群に比べ有意に多かった ($P < 0.05$)。また、白質の空胞率は、Sim 群と V 群を比較すると V 群は有意に高かった ($P < 0.05$)。

【結論】12 分間のラット脊髄虚血モデルで、シンバスタチンは再灌流後の運動能と組織障害を軽度におさえる効果を示した。これらの結果は一般的で安全性の示されているスタチンの使用方法の一つとして、下行大動脈や胸腹部大動脈の手術に於ける周術期管理に応用できる可能性を大いに秘めている。

キーワード：脊髄虚血再灌流, ラット, シンバスタチン

緒 言

下行大動脈、胸腹部大動脈の手術は、大動脈遮断による一時的な脊髄虚血が避けられたため、重篤な合併症である対麻痺を生じる可能性がある¹⁾²⁾。対麻痺を防止するために、低体温、左心バイパス、脊髄ドレナージ、や虚血プレコンディショニングなどの手段があるが、それらは十分な効果をもたらせないばかりか、煩雑で、患者に与える侵襲が高く、更なる合併症を引き起こす可能性が高い³⁾⁻⁶⁾。よって、侵襲を伴わない薬物療法による脊髄保護効果に期待されている。

スタチン (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors) は高脂血症の治療において使用される一般的で且つ安全性の確立された薬剤である。また、スタチンの薬効はコレステロール低下作用以外でも多くの効果が報告されている⁷⁾⁻⁹⁾。最近、大規模臨床試験でスタチンが心筋梗塞や脳梗塞の発生率を減少させたことが報告された¹⁰⁾。それを機に、スタチンによる脳神経細胞に虚血耐性をもたらす神経保護の研究が行われ、いくつかの有効性が報告されている¹¹⁾¹²⁾。しかしながら、未だスタチンの脊髄虚血再灌流に対する保護効果は報告されてない。仮に、安全性が確認され、容易に手に入りやすいスタチンで脊髄虚血再灌流障害を軽減しうることが出来れば、今後の下行大動脈瘤や胸腹部大動脈

瘤の周術期管理に貢献をすることが出来るかもしれない。そこで、本研究において、ラット脊髄虚血モデルで、シンバスタチンが脊髄虚血再灌流に保護効果をもたらすか評価を行なった。

材料と方法

実験動物

全ての動物実験は新潟大学動物実験ガイドラインに沿い、倫理委員会の承認を得て行った。雄性 Sprague-Dawley ラット (日本チャールズリバー) を実験動物として用いた。18 匹のラット (380-420g) を無作為に simvastatin 10mg/kg/day (Sim 群, $n = 6$), vehicle (V 群, $n = 6$), sham (Sham 群, $n = 6$) の 3 群に分けた。Sim 群は 10 mg/kg を虚血前 7 日より一日一回と再灌流後 24 時間に皮下注した。V 群と Sham 群はシンバスタチンの溶媒液を Sim 群と同量、同時期に皮下注した。Sham 群は同じ手術手技を用いたがバルーンを膨らませなかった。Sim 群はシンバスタチンを予めオープンアシド体に開環処理した物を使用した。ラットは 12 時間サイクルに明・暗所になる場所で、餌と水は自由摂取できる環境下で実験観察期間まで飼育した。

シンバスタチンの開環処理 (オープンアシド体)

シンバスタチン (和光純薬) 原末 4mg を秤量

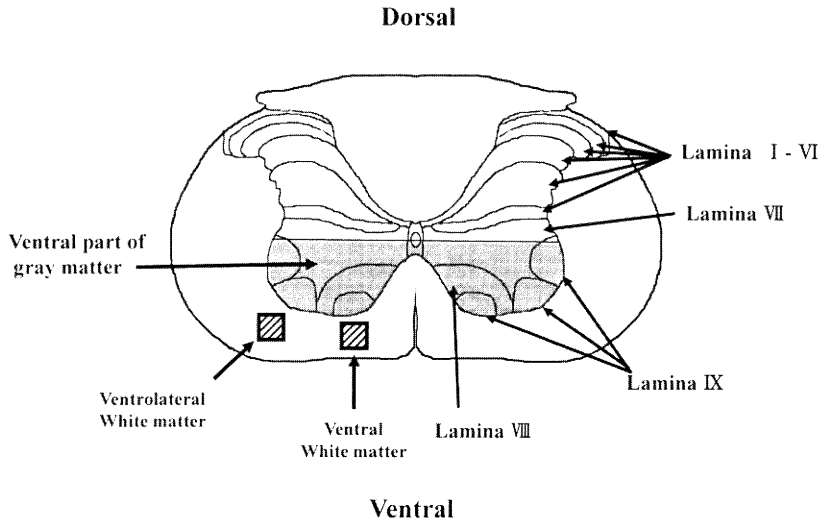


図1 評価に用いた腰膨大部の目標領域
網掛けは灰白質の正常細胞数を数えた領域. 斜線領域
(0.04m²)は白質の空胞化率を求めめるために使用した領域.

し、95-100%エタノール 0.1mLにて溶解した後、0.1規定(N) NaOH水溶液を0.15mL添加し、50℃で2時間加温。その後0.1N HCl水溶液を滴下し、pHを7.2まで下げ、蒸留水で1mLまでメスアップし、4mg/mL溶液とした。

脊髄虚血再灌流プロトコール

脊髄虚血はTaira and Marsalaモデルを用いた¹³⁾。アクリルBOXに5%イソフルレン混合ガス(酸素1L+空気1L)で麻酔導入後、1.5%のイソフルレン混合ガスの流れるマスクによる自発呼吸下で麻酔維持。術中、左総頸動脈と尾動脈にカニューレーションを行い、中枢・末梢圧とし、温度は膀胱筋温(Th10-12)と直腸温をモニターリングした。左総頸動脈のラインは三方活栓にて二方向に分岐し、一方は圧トランスジューサーに繋がり、もう一方のラインは熱交換器を通りラットより54cmの高さに固定された20mlの空シリンジに繋がっている。ヘパリン投与後、左大腿動脈より2Frのフォガティーカーテールを11cm挿入し、左鎖骨下動脈直下でバルーンを膨らませる

と同時に左総頸動脈よりシリンジへ瀉血させ、中枢圧を40mmHgになるようにコントロールした。また、このとき尾動脈圧の脈圧が無くなり10mmHg以下になることを確認し脊髄虚血とした(虚血時間は12分)。再灌流後2分間で瀉血した血液を返血した。また、術中の体温はヒートランプと温水マットを用いて膀胱筋温と直腸温が37±0.2度になるようにコントロールした。また、虚血前2分と再灌流後10分に採血を行い、血液ガス、ヘモグロビン(Hb)、血糖を測定した。カニューレーションを全て抜去後、プロタミンを200単位皮下注し、ケージに戻した。

下肢運動能の評価

再灌流後6, 12, 24, 48時間毎に下肢運動能の評価をMotor deficit index (MDI)¹³⁾を用いて行った。MDIは下記に示すように、下肢の歩行状態を0-4の範囲で評価したものと下肢の反射を0-2の範囲で評価したものを合計したスコアである。〈下肢・歩行状態〉0：正常歩行, 1：下肢のつま先は腹部にあるが運動失調を認める, 2：

表1 虚血前後の血液ガス, 尾動脈平均圧, 膀胱筋温, 血糖の推移

	Sham	V	Sim
体長 (cm)	23±0.1	23±0.1	23±0.2
虚血前 2分			
pH	7.32±0.02	7.31±0.05	7.32±0.08
Pco2 (mmHg)	55±2	57±4	54±6
Pao2 (mmHg)	221±21	214±43	203±37
Hemoglobin (g/dl)	14.7±0.5	14.8±0.6	15.0±0.5
Glucose (g/dl)	248±31	248±26	255±35
尾動脈平均圧 (mmHg)	86±13	82±16	83±18
膀胱筋温 (°C)	37.06±0.12	37.04±0.13	37.10±0.17
虚血中			
膀胱筋温(°C) *	37.11±0.12	37.07±0.11	37.09±0.13
尾動脈平均圧 (mmHg) **	91±17	6±2 ^{##}	7±2 ^{##}
再灌流後 10分			
pH	7.33±0.08	7.21±0.09 [#]	7.19±0.09 [#]
Pco2 (mmHg)	58±7	59±7	61±8
Pao2 (mmHg)	219±35	212±73	197±55
Hemoglobin (g/dl)	14.5±0.9	15.0±0.9	151±1.1
Glucose (g/dl)	278±26	343±91 [#]	366±46 [#]
尾動脈平均圧(mmHg) ***	89±14	56±12 ^{##}	53±9 ^{##}
膀胱筋温 (°C) ***	37.05±0.11	36.92±0.22	36.94±0.12

数値は平均±標準偏差

Sham: 大動脈閉塞を行なわなかった群、V: vehicle 群、Sim: simvastatin 群

*: 虚血開始直後

** : 虚血開始 5分

*** : 再灌流後 2分

: P<0.05 vs sham 群. ## : P<0.001 vs Sham 群.

指背歩行 (knuckle walking), 3 : 指背歩行できないが, 下肢は動く, 4 : 下肢運動なく引きずっている. <反射> 0 : 正常, 1 : 弱い, 2 : なし. MDI 6 は完全な対麻痺を示し, MDI 0 は正常を示す.

組織学的評価

運動の観察が終了後, アクリル BOX に 5% イソフルレン混合ガス (酸素 1L + 空気 1L) で麻酔導入後ペントバルビツール 100mg/kg 筋注した. 深麻酔下で心臓からカニューレを挿入し, 生食 100ml, 10% 中性緩衝ホルマリン 150ml で灌流して固定した. 腰膨大部を含む脊柱ごと取出し, 2日間 10% 中性緩衝ホルマリンで再度固定後, 腰膨大部のもっとも太い部位を取り出しパラフィン

ブロックを作成. 100 μ ごと 3箇所にて 3 μ スライドを作成, Nissl 染色と HE 染色を行なった. 組織評価は灰白質障害と白質障害を定量的に行なった. 灰白質障害は灰白質を中心管より前後に 2分し, 脊髓前角の正常神経細胞を数え 3枚分の平均値を評価に用いた. 白質の空胞率は Kurita らの評価方法 (Kurita N. Anesth Analog 2005)¹⁴⁾ を用いて ventral, ventrolateral, 領域 0.04mm² の白質を観察した (図 1). それらを 64 分割した小領域が, それぞれ 75% 以上が空胞化で占められる領域を空胞化有りとし空胞率を求め, 左右 2箇所づつ 3スライド分の平均値を用いた.

統計

観察時間での各群間における MDI スコアの比

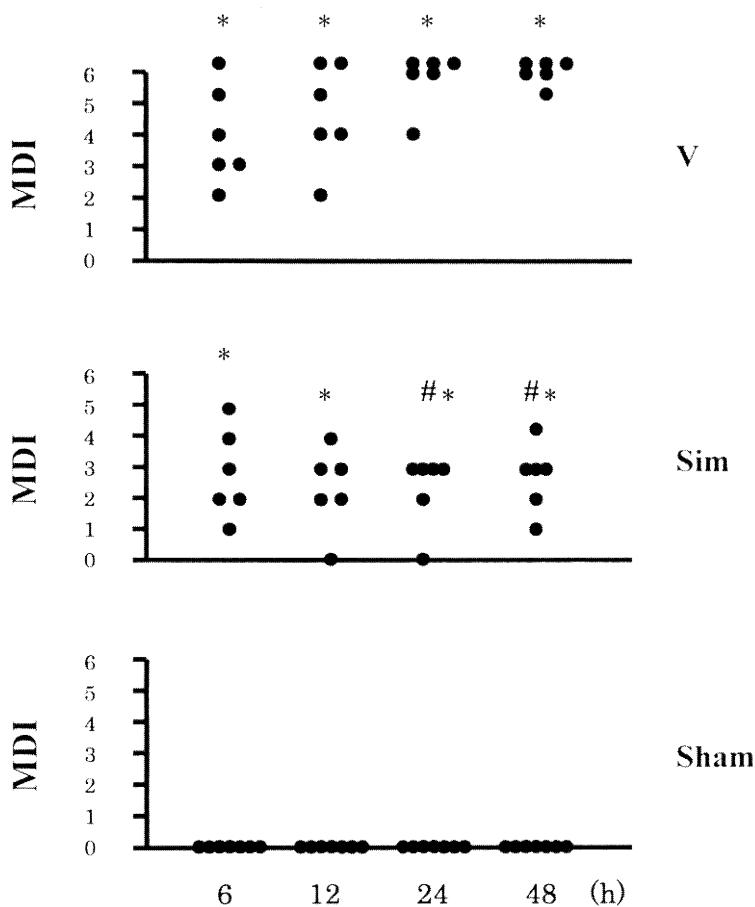


図2 下肢運動能の推移

虚血再灌流後6から48時間までの下肢運動能をMotor deficit index (MDI) 用いて評価した。* $P < 0.05$ vs Sham 群, # $P < 0.05$ vs V 群

較には Kruskal-Wallis 検定後 Steel-Dwass 多重比較検定を行なった。また、群間における虚血前・後の血ガス, Hb, 血糖値, 血圧, 膨脊柱筋温と白質障害には one way ANOVA を用いて検定を行なった。また, $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

虚血前の膨脊柱筋温, 体長, 尾動脈圧, pH, PCO₂, PO₂, 血糖, Hb は群間における有意差は

なかった。再還流後においても膨脊柱筋温は群間における差はなかった。再還流後の尾動脈圧, pH において, Sham 群は V 及び Sim 群と比べて有意に高値を示した。また, 血糖は有意に低値を示した (表 1)。

虚血再還流後の下肢運動能の推移は図 2 に示す。V 群は再灌流後 24, 48 時間後には全例対麻痺を生じた。V 及び Sim 群の MDI は Sham 群に比べ有意に運動能の低下を示した ($P < 0.05$)。再灌流後 24, 48 時間後の Sim 群の MDI は V 群に

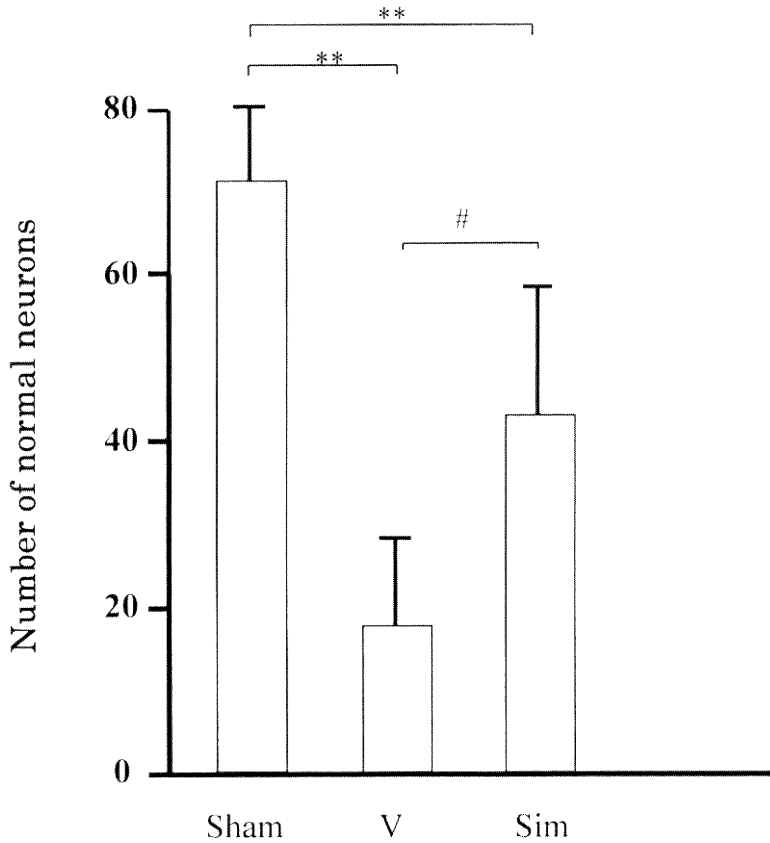


図3 虚血再灌流48時間後における脊髄前角の正常神経細胞数
細胞数は平均±標準偏差で示した。# $P < 0.05$ vs V群, ** $P < 0.01$ vs Sham群

比で有意に下肢の回復を示した ($P < 0.05$)。

再灌流48時間後の各群における組織学的検討を行なった。脊髄前角の正常神経細胞数は、Sim群ではV群に比べ有意に多かった ($P < 0.05$, 図3)。また、白質の空胞率は、Sim群とV群を比較するとV群は有意に高かった ($P < 0.05$, 図4)。図5に各群の灰白質 (lamina VIII) と白質 (ventrolateral) の組織像を示した。V群の灰白質 lamina VIIIにおける空胞化現象が顕著に認められ、正常な神経細胞がほとんど認められなかった。また、V群の白質には広範囲に空胞化領域が認められた。

考 察

近年、スタチンはコレステロールを低下させるだけでなく、様々な多面的薬効が示されている^{7)~9)}。その中でも神経保護作用に注目され、脳虚血再灌流においてはスタチンの脳保護作用が報告されているが、脊髄虚血でその保護作用を示した報告はなかった。本研究は、重篤なラット脊髄虚血再還流モデルにおいて、シンバスタチンの周術期投与が良好な下肢運動能の回復と脊髄組織障害の軽減効果があることを初めて示した。

脳脊髄系における薬剤性プレコンディショニング

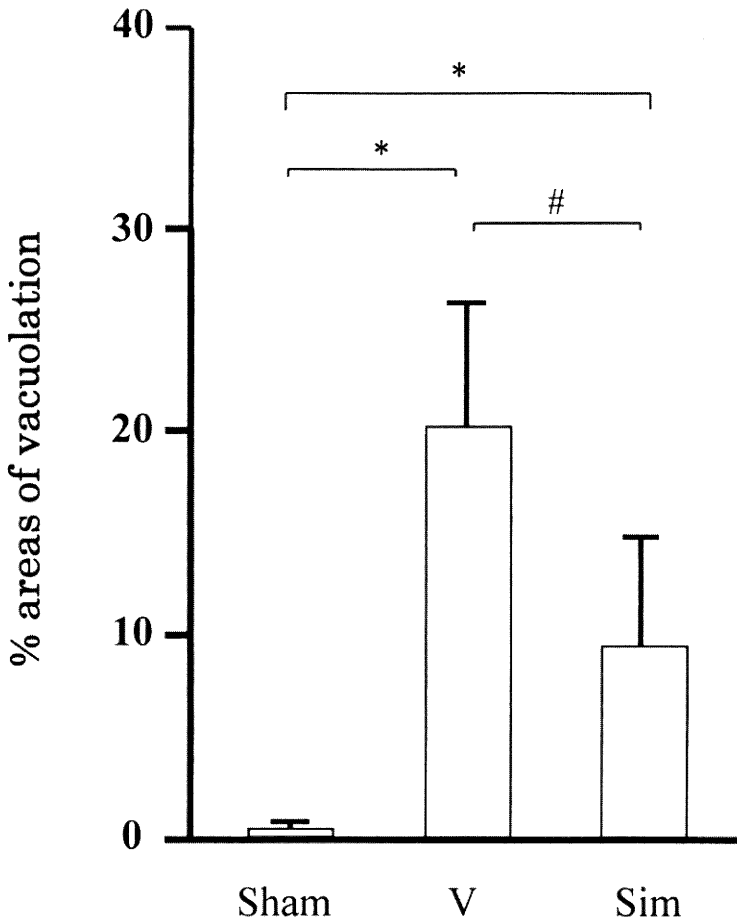


図4・虚血再灌流48時間後における白質の空胞率
 白質の空胞率は平均±標準偏差で示した。# P < 0.05 vs V群, * P < 0.05 vs Sham群

グが作用するには脳血管関門 (BBB) の通過性が重要な因子となる。脂溶性であるシンバスタチンは水溶性のプラバスタチンより虚血再還流による BBB 障害を受けずとも BBB を通過し易い¹⁵⁾。また, Zocca は *in vitro* でシンバスタチンが他のスタチン (atrovastatin, mevastatin, pravastatin) より神経保護作用が強力¹¹⁾であることを示した。よって, 我々は, BBB 通過性が高いことから, シンバスタチン投与を今回のラット脊髄虚血モデルに使用することを決定した。スタチンの投与方法と

して, 経口投与が臨床上一般的であるが, 動物実験では腹腔内投与, 皮下注においても薬効を示している。スタチンは肝臓で代謝されるため, 今回の実験では, できるだけ肝臓を避けて脊髄に到達できるように皮下注を選択した。また, シンバスタチンは血中でラクトン体からオープンアシド体 (開環処理) に変化し, 薬効を生じるため, 予め開環処理したものをを用いた¹⁶⁾。

今回の実験において, 幾つかの明らかにできないことがある。第一に, 脊髄保護効果には種別の

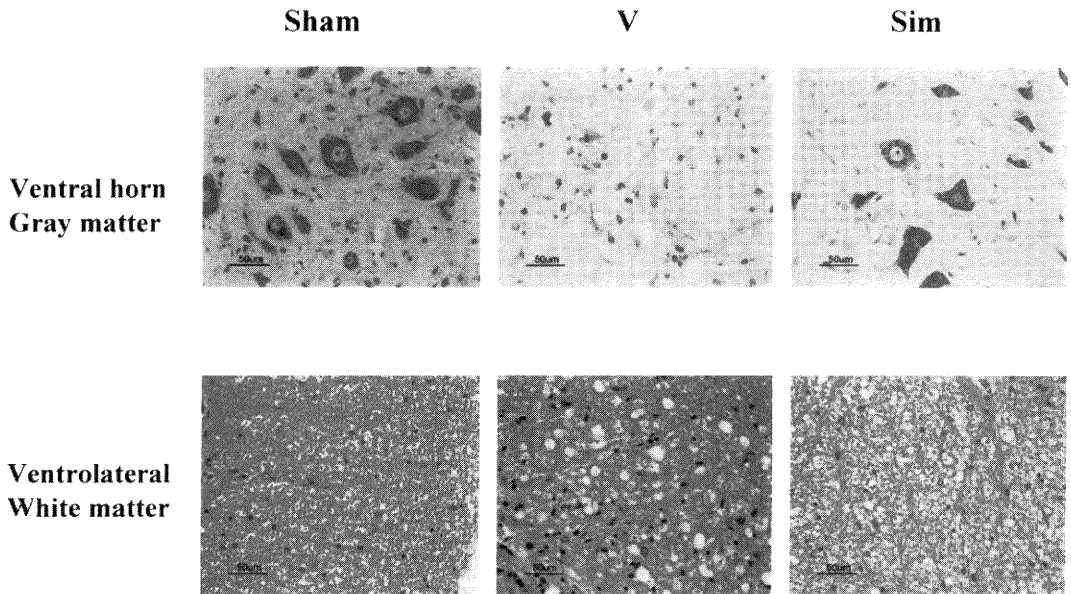


図5・脊髓組織像

上段は再灌流48時間後における各群の灰白質を示した(Nissl染色)。Sham群の神経細胞は正常な形態を有しており、灰白質の構造は保たれていた。V群は正常な神経細胞がほとんどなく、空胞形成を認めた。Sim群はsham群ほどではないものの正常な神経細胞が温存されていた。

下段は再灌流48時間後における各群の白質を示した(HE染色)。Sham群の白質は空胞化がなく均質な構造であった。V群の白質は全般にわたり空胞化が顕著に確認されたが、Sim群では小さな空胞が散在していた。

差があるかもしれない。今回の実験結果から、シンバスタチン10mg/kg/dayが脊髓虚血耐性をもたらすことが判明したが、この投与量は、臨床使用するよりも多い量である。しかし、ラットにおいてはスタチンの作用効力に関して、人よりも効果が微弱であることが既に示されている⁷⁾⁸⁾。よって、一概に虚血耐性をもたらすために臨床使用上、大量投与を必要とするわけではないと思われる。スタチンの大量投与による重篤な副作用として、横紋筋融解がある。今回のシンバスタチンを投与したラット全てに横紋筋融解を疑わせるような尿所見は見あたらなかった。Russellのラット報告によればシンバスタチン12日間80mg/kg/dayを投与したら横紋筋融解を生じたが、

60mg/kg/dayでは全く横紋筋融解を生じないとある¹⁷⁾。今回の投与量はこれよりもはるかに少ない量で虚血耐性を認めたことは臨床応用できる可能性を示唆している。第二に、投与期間、投与時期による影響があるかもしれない。in vitro実験において、5日以上シンバスタチンを与えることで神経細胞の虚血耐性をもたらすことが示されている¹¹⁾。また、投与時期に関して、虚血前投与がラットの一過性脳虚血再灌流モデルで虚血耐性を示す報告がある⁷⁾¹⁸⁾。脊髓神経細胞は虚血再灌流後も継続的に障害が亢進することが動物実験や臨床報告でも報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。遅延性対麻痺は、再灌流後の炎症反応が重要な関係が指摘されている。実際、今回の研究でもV群は再灌

流後、継時的に障害が亢進し、24時間で完全な対麻痺を生じた。Bergerはラットの一過性脳虚血モデルにおいて、再灌流後投与でも神経保護作用を示し、遅発性神経障害にも有効であることを報告している⁹⁾。これらのことを考慮して、本研究では、虚血1週間前から再灌流後24時間の周術期に投与することとした。また、投与量に関し、脊髄虚血での報告がない為、ラット脳虚血モデルでの例を参考にした⁹⁾¹⁸⁾。今回、本研究において有効性が示せたが、投与法に関しては未解明な点も多く、今後、さらなる検討が必要になると思われる。

今回、作用機序に関しては調べてないが、脳虚血モデルでは幾つかの報告がある。Bergerはラットの一過性脳虚血モデルで、スタチンは虚血時に生じるグルタメート産生を強力に抑制すると報告している⁹⁾。In vitroの研究では、スタチンはグルタメート又はNMDA誘発神経細胞障害を軽減させた報告がある¹²⁾。また、mRNAの解析ではNMDAレセプターの機能を調整することで細胞障害を軽減させる可能性が示された。更に、スタチンの虚血前投与は脳虚血再還流に伴う抗炎症作用⁷⁾⁸⁾と酸化ストレス反応の軽減作用¹⁸⁾を持つ。これらの作用機序は、脊髄においても虚血再還流障害から保護作用をもたらすと考えられる。

12分間のラット脊髄虚血モデルで、シンバスタチンの周術期投与は再灌流後24-48時間において良好な運動能と48時間後の組織障害を軽度におさえる効果を示した。これらの結果は一般的で安全性の示されているスタチンの使用法の一つとして、下行大動脈や胸腹部大動脈の手術に於ける周術期管理に応用できる可能性を大いに秘めている。また、臨床に用いるには、投与法に関する更なる検討を必要とする。

謝 辞

本研究全般にわたり、ご指導ご助言をいただきました新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科学分野 林 純一教授、土田正則 講師、および組織学的評価に多大なるご協力をいただいた畑野高四技官に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Svensson LG, Grawford ES, Hess KR, Coselli JS and Safi HJ: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operation. *J Vasc Surg* 17: 357-370, 1993.
- 2) Wan IYP, Angelini GD, Bryan AJ, Ryder I and Underwood MJ: Prevention of spinal cord ischemia during descending thoracoabdominal aortic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 19: 203-213, 2001.
- 3) Zvara DA, Colonna DM, Deal DD, Vernon JC, Gowda M and Lundell JC: Ischemia preconditioning reduces neurologic injury in a rat model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg* 68: 874-880, 1999.
- 4) Salzan RP, Ellison LH, Altonji PF, Richter J and Deckers PJ: Regional deep hypothermia of the spinal cord protects against ischemia injury during thoracic aortic cross-clamping. *Ann Thorac Surg* 57: 65-71, 1994.
- 5) Davison JK, Cambria RP, Vierra DJ, Columbia MA and Koustas G: Epidural cooling for regional spinal cord hypothermia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 20: 304-310, 1994.
- 6) Crawford ES, Svensson LG, Hess KR, Shenag SS, Coselli JS, Safi HJ, Mohindra PK and Rivera V: A prospective randomized study of cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg* 13: 36-45, 1991.
- 7) Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, Huang PL, Liao JK and Moskowitz MA: Mevastatin, an HMG-CoA reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke* 32: 980-986, 2001.
- 8) Balduini W, Mazzoni E, Carloni S, Simoni MGD, Perego C, Sironi L and Cimino M: Prophylactic but not delayed administration of simvastatin protects against long-lasting cognitive and morphological consequences of neonatal hypoxic-ischemic brain injury, reduces interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α mRNA induction,

- and does not affect endothelial nitric oxide synthase expression. *Stroke* 34: 2007 - 2012, 2003.
- 9) Beger C, Xia F, Msurer MH and Schwab S: Neuroprotective by pravastatin in acute ischemic stroke in rats. *Brain Res Rev* 58 : 48 - 56, 2008.
 - 10) Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS and Hennekens CH: Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: An overview of randomized trials. *JAMA* 278: 313 - 321, 1997.
 - 11) Zacco A, Togo J, Spence K, Ellis A, Lloyd D, Furlog S and Piser T: 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity. *J Neurosci* 23: 11104 - 11111, 2003.
 - 12) Bosel J, Gander F, Harms C, Synowitz M, Harms U, Djoufack PC, Megow D, Dirnagl U, Hortnagl H, Fink KB and Endres M: Neuroprotective effects of atorvastatin against glutamate - induced excitotoxicity in primary cortical neurons. *J Neurochem* 92: 1386 - 1398, 2005.
 - 13) Taira Y and Marsala M: Effect of proximal arterial perfusion pressure on function, spinal cord blood flow, and histopathologic changes after increasing intervals of aortic occlusion in the rat. *Stroke* 27: 1850 - 1858, 1996.
 - 14) Kurita N, Kawaguchi M, Horiuchi T, Inoue S, Sakamoto T, Nakamura M, Konishi N and Furuya H: An evaluation of white matter Injury after spinal cord ischemia in rats :A comparison with gray matter injury. *Anesth Analog* 100: 847 - 854, 2005.
 - 15) Saheki A, Terasaki T, Tamai I and Tsuji A: In vivo and in vitro blood - brain barrier transport of 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl coenzyme A (HMG - CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res* 11: 305 - 311, 1994.
 - 16) Hoffman WF, Alberts AW, Cragoe EJ, Deana AA, Evana BE, Gilfillan JL, Gould NP, Huff JW and Novello FC: 3 - Hydroxy - 3 - methylglutaryl - coenzyme A reductase inhibitors. 2. Structural modification of 7 - (substituted aryl) - 3,5 - dihydroxy - 6 - heptenoic acids and their lactone derivatives. *J Med Chem* 29: 159 - 169, 1986.
 - 17) Westwood FR, Bigley A, Randall K, Marsden AM and Scott RC: Statin - Induced Muscle Necrosis in the Rat: Distribution development, and fibre selectivity. *Toxicologic Pathology* 33: 246 - 257, 2005.
 - 18) Hayashi T, Hamakawa K, Nagotani S, Jin G, Li F, Deguchi K, Sehara Y, Zhang H, Nagano I, Shoji M and Abe K: HMG CoA reductase inhibitors reduce ischemic brain injury of Wistar rats through decreasing oxidative stress on neurons. *Brain Research* 1037: 52 - 58, 2005.
 - 19) Akuzawa S, Kazui T, Shi E, Yamashita K, Bashar AHM and Terada H: Interleukin - 1 receptor antagonist attenuates the severity of spinal cord ischemic injury in rabbits. *J Vasc Surg* 48: 694 - 700, 2008.
 - 20) Lu K, Cho CL, Liang CL, Chen SD, Liliang PC, Wang SY and Chen HJ: Inhibition of the MEK/ERK pathway reduces microglial activation and interleukin - 1 - beta expression in spinal cord ischemia/reperfusion injury in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133: 934 - 941, 2007.

(平成21年12月22日受付)