

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1115 号	氏 名	翟 留 玉
論文審査担当者	主 査 菅 野 祐 幸 副 査 多 田 剛 ・ 田 淵 克 彦		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>超高齢化社会を迎えた現代では、脳血管疾患の患者数が年々増加している。CGRP は、カルシトニンスーパーファミリーに属し、中枢神経系および末梢神経系に多く分布し、これまで主として神経伝達因子や、血管周囲神経から分泌される血管拡張因子として捉えられてきた。これまで、CGRP のファミリー因子であるアドレノメデュリン(AM)の脳虚血における脳保護作用が報告されている。しかし、CGRP の脳虚血における病態生理学的意義の詳細は不明である。</p> <p>そこで翟留玉は、脳血管疾患と CGRP の関係に着目し、脳虚血における CGRP の病態生理学的意義を検討した。CGRP ノックアウトマウス(CGRP^{-/-})を用い、急性脳虚血として、マウスの総頸動脈からシリコンコートした塞栓糸を挿入して中大脳動脈内を閉塞による脳虚血再灌流術(中大脳動脈閉塞術(MCAO モデル))。また慢性脳虚血を誘発させるため、両側総頸動脈に直径 0.18mm のコイルを装着し狭窄することで、慢性脳虚血状態を作製した(両側総頸動脈狭窄術(BCAS モデル))。さらに血圧の変化の影響を検討するため、ヒドララジンもしくは CGRP の投与下で、血圧を低下させた状態で BCAS を行った。最後に、マウス新生児大脳皮質より神経細胞を初代培養して検討を行った。</p> <p>その結果、翟留玉は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1 急性脳虚血モデルにおいて、CGRP^{-/-}では、野生型マウスと比較して、脳血流回復遅延、神経細胞の減少および変性、アポトーシスの亢進、炎症性サイトカインの発現亢進を認めた。2 慢性脳虚血モデルにおいて、CGRP^{-/-}では、BCAS 術後脳血流回復遅延、神経細胞の減少、アストロサイトの活性化、酸化ストレスの亢進、血管新生低下、認知機能の低下を認めた。3 慢性脳虚血における CGRP の外因性投与は、神経細胞障害とアストロサイトの活性化を抑制し、血管新生を促進し、病態を改善した。4 CGRP による脳血流量維持、神経細胞保護作用は、血圧の変化とは独立したものであると考えられた。5 大脳皮質神経細胞は CGRP の受容体を有し、CGRP の外因性投与は、神経細胞死を抑制した。6 CGRP の脳虚血への保護作用には、CGRP の神経細胞への直接の保護作用が関係していると考えられた。 <p>これらの結果より、CGRP は脳血流維持作用、抗炎症作用、抗酸化ストレス作用、血管新生作用などにより、脳虚血において神経細胞保護に働き、認知機能維持に寄与していることが明らかとなった。CGRP は脳虚血の新たな治療標的として期待される。</p> <p>以上の結果から、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			