

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	
Endogenous calcitonin gene-related peptide suppresses ischemic brain injuries and progression of cognitive decline (カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)は、虚血性脳障害および認知機能障害の進展を抑制する)	
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景と目的】 CGRP は、カルシトニン遺伝子の alternative splicing により産生される生理活性ペプチドである。CGRP は中枢および末梢神経系に多く分布し、これまで主として、痛覚神経の神経伝達因子や、血管拡張因子として捉えられてきた。その一方で、CGRP は、多彩な生理活性を有するペプチド因子、アドレノメデュリン(AM)のファミリー因子と考えられており、さらに両者は受容体を共用していることも明らかとなってきた。これまで、AM ノックアウトマウスにおいて、脳虚血に対する組織障害、機能障害が増悪することから、内因性 AM の神経保護作用が報告されてきた。一方で、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。本研究では CGRP ノックアウトマウス(CGRP^{-/-})を用い、急性および慢性脳虚血における内因性 CGRP の病態生理学的意義を検討した。</p> <p>【方法】急性脳虚血を誘発させるため、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し、2時間後に塞栓糸を抜去し、急性脳虚血モデルとした(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、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>【結果】MCAO処置後、野生型マウスでは大脳皮質でのCGRP発現亢進を認めた。CGRP^{-/-}では、野生型に比べて脳血流回復遅延を認め、炎症性サイトカイン発現と神経細胞死が亢進していた。一方、BCAS処置後、野生型では術後28日まで、術前の80%程度の脳血流が維持されたのに対し、CGRP^{-/-}では脳血流低下の緩徐な進展が認められた。CGRP^{-/-}では、BCAS後慢性期の体重減少、大脳皮質および海馬での神経細胞の変性・減少、脱髄亢進、血管新生低下、アストロサイトの異常活性化、酸化ストレスレベルの亢進を認めた。さらにCGRP^{-/-}は、8方向放射状迷路において参照記憶エラーが増加しており、認知機能低下を示した。</p> <p>次に血圧の影響を排除するため、CGRP^{-/-}および野生型マウスの血圧を揃えた上でBCAS処置を行なったが、CGRP^{-/-}では、WTマウスと比較して、脳血流量回復遅延を認めた。また神経障害は、依然CGRP^{-/-}でより顕著であった。逆にCGRPを外因性に投与したところ、BCAS後の脳血流は改善し、神経障害は抑制された。</p> <p>初代培養新生児脳神経細胞の検討では、脳神経細胞においてCGRPの受容体であるCLRとRAMP1の発現が確認され、CGRPの投与はTNF-αによる神経細胞傷害を抑制することが確認された。</p> <p>【結論】以上の結果から、内因性CGRPは脳虚血において、血圧とは関係なく、脳血流量維持、神経細胞保護に働き、認知機能改善に寄与していることが明らかとなった。CGRPは、急性、慢性脳虚血だけでなく、血管性認知症における新たな治療標的として期待される。</p>	