

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1003 号	氏 名	五十嵐 恭子
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>アドレノメデュリン (AM) は多彩な作用を有するペプチドホルモンで、その臨床応用も期待されている。一方で AM は血中半減期が短く、慢性疾患への応用には制限もある。さらに AM は脳内でも高発現を認めるが、その病態生理学的意義の詳細は不明である。</p> <p>本研究では、AM 受容体である RAMP2 の遺伝子発現が野生型マウスの半分に低下した RAMP2 ヘテロノックアウトマウス (RAMP2^{+/-}) を用い、急性および慢性脳虚血における内因性 AM-RAMP2 系の病態生理学的意義を検討した。</p> <p>急性脳虚血を誘発させるため、マウスの総頸動脈から塞栓糸を挿入して一時的に中大脳動脈内を閉塞することで急性脳梗塞モデルとした (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、総頸動脈にマイクロ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))。</p> <p>その結果、本研究では次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. MCAO 処置したマウスにおいて、脳血流量の回復は、野生型 (WT) と比較して RAMP2^{+/-} では遅延していた。2. 遺伝子発現解析において、AM の発現は両群で梗塞後に亢進したが、その発現の亢進は RAMP2^{+/-} でより顕著だった。また、炎症性サイトカインの発現亢進は、RAMP2^{+/-} でより顕著だった。3. 病理解析では、RAMP2^{+/-} で神経細胞の変性や脱髄、アポトーシスの亢進、酸化ストレスレベルの亢進を認めた。4. BCAS 処置したマウスにおいては、脳血流量の回復は、特に術後 1 日目までの急性期において、RAMP2^{+/-} で有意に低下していた。5. 病理解析では、術後早期 (5 日目) において、RAMP2^{+/-} では神経細胞の空胞変性を認め、術後慢性期 (42 日目) において、神経細胞の変性や減少、酸化ストレスの亢進、血管新生能の低下を認めた。6. 行動解析試験では、RAMP2^{+/-} では、参照記憶エラーの増加、所要時間の延長を認め、記憶力が有意に低下していた。 <p>以上の結果より、内因性 AM-RAMP2 系は、急性脳虚血においては、脳血流の維持、抗炎症作用、抗アポトーシス作用により神経細胞保護的に働き、慢性脳虚血においては、それらに加え、抗酸化ストレス作用、血管新生作用により認知機能の改善に関与していることが明らかとなった。</p> <p>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>			