

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Pathophysiological roles of adrenomedullin-RAMP2 system in acute and chronic cerebral ischemia (急性および慢性脳虚血におけるアドレノメデュリン-RAMP2 システムの病態生理学的意義)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】脳虚血は、急性期の運動感覚障害のみならず、慢性期には血管性認知症の原因にもなる。アドレノメデュリン (AM) は、血管拡張作用を有するペプチドホルモンとして発見されたが、その後の研究から、抗炎症作用、抗酸化ストレス作用、血管新生作用など多彩な作用を有することが明らかとなり、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。これまで我々は、AM および AM 受容体の活性調節タンパクである RAMP2 のホモノックアウトマウスが、共に胎生中期に血管の発達不全により致死となることから、RAMP2 が AM の血管における機能を制御する因子であることを発見し、新たな治療標的として有望と考えた。本研究では、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<sup>+/-</sup>) を用い、急性および慢性脳虚血における内因性の AM-RAMP2 系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))。</p> <p>【結果】MCAO 処置したマウスにおいて、脳血流量の回復は、野生型 (WT) マウスと比較して、RAMP2<sup>+/-</sup> マウスでは遅延していた。AM の遺伝子発現は、RAMP2<sup>+/-</sup> マウスおよび WT マウスの双方において、梗塞後に亢進したが、その発現の亢進は RAMP2<sup>+/-</sup> マウスでより顕著であった。さらに IL-1<math>\beta</math> などの炎症性サイトカインの発現亢進は、RAMP2<sup>+/-</sup> マウスでより顕著であり、病理解析では、RAMP2<sup>+/-</sup> マウスでは、神経細胞の脱落および脱髄の亢進、神経細胞の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。</p> <p>一方、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<sup>+/-</sup> マウスでは、WT マウスと比較して有意に低下していた。病理解析では、術後早期 (5 日目) において、RAMP2<sup>+/-</sup> マウス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、血管新生の低下を認めた。8 方向放射状迷路を用いた行動試験では、RAMP2<sup>+/-</sup> マウスでは、WT マウスと比較して、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> <p>【結論】内因性の AM-RAMP2 系は、急性脳虚血においては、脳血流の維持、炎症や酸化ストレスの抑制により、慢性脳虚血においては、血管新生作用により、急性および慢性脳虚血の双方において、神経細胞に対し保護的に働いていることが明らかとなった。AM-RAMP2 系は、脳虚血に対する新たな治療標的として期待される。</p>