

氏 名	なか じ か よ こ 中 治 佳 代 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3060 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	MMP-2 plays a critical role in the pathogenesis of white matter lesions after chronic cerebral hypoperfusion in rodents. (慢性脳低灌流モデルの白質病変形成におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-2の重要性)
論文調査委員	(主 査) 教 授 福 山 秀 直 教 授 橋 本 信 夫 教 授 金 子 武 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

虚血性大脳白質病変は高齢者でしばしば認められ、認知機能障害や歩行障害の一因となっている。マトリックスメタロプロテアーゼ（以下、MMP）は白質ミエリンおよび血管基底膜を構成するコラーゲン IV などに対して分解作用をもつマトロプロテアーゼであり、MMP-2 の白質病変形成への関与が示唆されている。白質病変傷害機序における MMP-2 の役割を明らかにするためモデル動物である慢性脳低灌流ラット、マウスを用い MMP-2 を薬理学的、遺伝的に抑制し慢性脳低灌流が白質病変に及ぼす影響について検討した。

慢性脳低灌流ラットは深麻酔下で両側総頸動脈結紮により作成し MMP 阻害剤（ilomastat）投与群、溶媒投与群計37匹について観察を行った。MMP 阻害剤または溶媒を手術の直前から12時間おきに腹腔内に投与し14日後の白質の変化を2群間で比較、検討した。MMP 阻害剤投与群では溶媒投与群に比較して視索や内包、脳梁内側部、前交連などの白質の粗鬆化が軽度で、同部における活性型ミクログリアやアストログリアが溶媒投与群と比較して少数であった。また、溶媒投与群の白質では結紮3日後に IgM 陽性グリアが観察されたが MMP 阻害剤投与群ではほとんどみられず、MMP の血管基底膜分解作用を阻害することによって血液脳関門の傷害を抑制し、血漿タンパク質の血管外への漏出を抑制したと推察された。

Ilomastat は非特異的 MMP 阻害剤であるため、MMP-2 特異的阻害の効果を検討する目的で MMP-2 ノックアウトマウスに慢性脳低灌流を誘導した。慢性脳低灌流マウスは深麻酔下で両側総頸動脈に微小コイルを装着し狭窄させる Shibata らの方法で作成した。野生型群、MMP-2 ノックアウト群計58匹について観察を行った。MMP-2 ノックアウト群と野生型群の術後30日後の比較では、MMP-2 ノックアウト群で脳梁や線条体、内包の白質粗鬆化が軽度で、白質にみられる活性化ミクログリア、アストログリアが野生型と比較して少数であった。さらに抗 IgM 抗体による免疫染色と Evans Blue 漏出テストによる血液脳関門の評価では、MMP-2 ノックアウト群では慢性脳低灌流後の IgM 陽性細胞や Evans Blue の血管外への漏出が野生型と比較してごく軽度であった。これらの結果より MMP-2 は血液脳関門の破壊やグリア細胞の活性化、さらにはその結果生じる脳低灌流の白質病変の形成において重要な役割を担っていると考えられた。MMP-2 阻害剤が虚血性大脳白質病変の治療の一助となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

虚血性大脳白質病変形成機序におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-2（MMP-2）の役割を解明するため、MMP-2 を薬理学的、遺伝的に抑制したラット、マウスで慢性脳低灌流が白質病変に及ぼす影響について検討した。

MMP 阻害剤または溶媒を慢性脳低灌流ラットの腹腔内に投与し白質の変化を2群間で比較、検討した。MMP 阻害剤投与群では白質の粗鬆化が軽度でみられた。同部の活性型ミクログリアやアストログリアは少数であった。また、溶媒投与群の白質でみられた IgM 陽性グリアが MMP 阻害剤投与群ではほとんどみられず、MMP 阻害剤は血漿タンパク質の血管外漏出を抑制したと推察された。

さらに MMP-2 欠損マウスに慢性脳低灌流を誘導した。MMP-2 欠損群では白質の粗鬆化が軽度で、同部の活性化ミクログリア、アストログリアが少数であった。抗 IgM 抗体による免疫染色と Evans Blue 色素漏出テストによる血液脳関門の評価では、MMP-2 欠損群では慢性脳低灌流後の IgM 陽性細胞の出現や色素の血管外への漏出の程度が軽微であった。以上より MMP-2 は血液脳関門の破壊やグリア細胞の活性化、その結果生じる白質病変の形成に重要な役割を担うと考えられた。この結果から MMP-2 阻害剤が虚血性脳白質病変治療薬となる可能性が示唆された。

以上の研究は脳血管性痴呆における白質病変の成因解明に貢献し、予防手段の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成19年2月5日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。