

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                    |     |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 博士（医学）                                                                                                                                                                                             | 氏 名 | 眞 木 崇 州 |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice<br>(慢性脳低灌流モデルマウスにおいてアドレノメデュリンは血管新生および血管保護効果により認知機能障害を軽減する) |     |         |
| (論文内容の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                    |     |         |
| <p>動脈硬化に伴う脳血管障害、脳血流低下に基づく虚血性白質病変は、認知機能障害に密接に関わることから、脳血管機能を保持し脳血流低下を改善するような治療法が虚血性白質病変および認知機能障害を軽減することが期待される。しかし、現時点でそのような治療法は存在しない。</p> <p>アドレノメデュリン（adrenomedullin, AM）は1993年に血小板内環状アデノシンーリン酸を上昇させる物質としてヒト褐色細胞腫から同定された52個のアミノ酸からなる血管作動性ペプチドホルモンである。AMは多彩な生理活性をもち、血管に対しても、血管拡張、血管透過性調節、血管内皮のアポトーシス・酸化ストレス抑制、血管平滑筋増殖調節、血管新生など多くの作用を示すことが報告されている。</p> <p>そのため本研究では、皮質下血管性認知症モデルである慢性脳低灌流モデルマウスにおいて、AMが血管新生および血管保護作用により白質病変および認知機能障害を軽減するかを検討した。同マウスは、両側総頸動脈に0.18 mmの微小コイルを装着することにより作成した。</p> <p>循環血漿中の AM が過剰に発現しているマウスと同腹仔の野生型マウスに対して虚血手術および偽手術を行い、AM の作用について検討した。</p> <p>まず、脳血流の経時的変化をレーザースペックル脳血流画像化法により解析した。AM 過剰発現マウスでは、虚血手術後7日目の時点から、同手術を施行した野生型マウスと比較して有意な脳血流の改善がみられ、その効果は7日目以降も持続した。</p> <p>次に血管形成の評価として、細小動脈以上のレベルで再構築される動脈新生と毛細血管レベルでの血管新生について解析した。虚血手術後7日目の AM 過剰発現マウスにおいて、ウィリス動脈輪、軟髄膜血管吻合の有意な血管径の増加がみられ、動脈新生に重要とされる血管平滑筋の増殖と血管壁への単球/マクロファージの動員が野生型マウスと比較して有意に多くみられた。また、大脳皮質、脳梁、大脳基底核の領域で、毛細血管密度の有意な増加がみられた。以上より、AM が慢性脳低灌流後の動脈新生と血管新生を促進することが示された。</p> <p>脳血管内皮における酸化ストレスを8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンをマーカーとして評価した。虚血手術後3日目の AM 過剰発現マウスにおいて、血管内皮細胞における酸化ストレスは野生型マウスと比較して有意に軽減していた。</p> <p>脳組織中の環状アデノシンーリン酸の発現量を放射免疫測定法により、血管内皮増殖因子と塩基性線維芽細胞増殖因子の発現量をリアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法とウェスタンブロット法により定量した。虚血手術後5日目の AM 過剰発現マウスにおいて、脳組織中の各因子の有意な上昇をみとめた。</p> <p>さらに、白質変化を免疫組織化学法と Klüber-Barrera 染色法により評価した。虚血手術後28日目の AM 過剰発現マウスにおいて、白質における星状膠細胞・小膠細胞の活性化は有意に抑制され、乏突起膠細胞の減少は阻止された。また、白質粗鬆化は有意に抑制され、AM による白質保護効果が示された。</p> |                                                                                                                                                                                                    |     |         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>最後に認知機能を、手術後28日目の時点でY迷路試験と放射状迷路試験の2つの方法で評価した。いずれの試験においても、AM過剰発現マウスにおいて虚血手術後の作業記憶障害の有意な軽減がみられた。また、虚血手術後7、14、28日目の脳血流と放射状迷路試験における平均エラー数の間に有意な相関関係をみとめ、脳血流が認知機能障害に関与していることが示された。</p> <p>以上の結果より、AMが慢性脳低灌流モデルマウスの脳血流を回復させ、動脈新生と血管新生を促進し、血管内皮の酸化ストレスを抑制して、白質病変および認知機能障害を軽減することが示された。AMは、皮質下血管性認知症の治療法となり得る。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>申請者らは、皮質下血管性認知症モデルである慢性脳低灌流モデルマウスを用いて、血管作動性ペプチドホルモンであるアドレノメデュリン（adrenomedullin, AM）の効果を検討した。同マウスは、両側総頸動脈に0.18 mmの微小コイルを装着することにより作成した。</p> <p>循環血漿中のAMが過剰に発現しているAM過剰発現マウスでは、虚血手術後7日目の時点から、同手術を施行した野生型マウスと比較して有意な脳血流の改善がみられ、その効果は7日目以降も持続した。また、AM過剰発現マウスでは、虚血手術後3日目の時点で血管内皮における酸化ストレスの有意な軽減がみられ、7日目の時点で、ウィリス動脈輪、軟髄膜血管吻合の有意な血管径の増加と、大脳皮質、脳梁、大脳基底核における毛細血管密度の有意な増加がみられた。さらに、虚血手術後28日目のAM過剰発現マウスにおいて、白質病変と作業記憶障害の有意な軽減がみられた。</p> <p>以上の結果は、AMが慢性脳低灌流モデルマウスの脳血流を回復させ、動脈新生と血管新生を促進し、血管内皮の酸化ストレスを抑制して、白質病変および認知機能障害を軽減することを示している。以上から申請者らはAMが皮質下血管性認知症の治療法となる可能性を提示した。</p> <p>以上の研究はAMの血管新生および血管保護作用の機序の解明に貢献し、皮質下血管性認知症の治療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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成23年1月31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。</p> |
| 要旨公開可能日：                      年                      月                      日   以降                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |