

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 大友 亮

本研究は **subcortical ischemic vascular dementia (SIVD)** の特徴であるびまん性大脳白質病変に対する **Cilostazol** の投与効果について明らかにするため、本病態のモデル動物である **bilateral common carotid artery stenosis (BCAS)** マウスの脳梁を用い、**Cilostazol** 投与に伴う病理学的変化と遺伝子発現変化の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1 **BCAS** 手術後急性期に対する **Cilostazol** の影響を回避するため、**BCAS** 手術 1 週間後から **Cilostazol** ないしは偽薬を投与開始し、最長 10 週間に渡り投薬した。各投与群の帯状束における **myelin** 密度を **myelin proteolipid protein** に対する蛍光免疫染色後の蛍光輝度で計測した結果、偽薬投与群は経時的な **myelin** 脱落が観察されたのに対し、**Cilostazol** 投与群においては **myelin** 脱落が抑制されており、10 週目には両群の **myelin** 密度に有意差が見られた。
- 2 **Sham** 手術 4 週後と **BCAS** 手術 4 週後のマウス脳梁間におけるマイクロアレィ解析の結果、先行研究同様、免疫応答に関与する遺伝子群の発現が上昇していた。一方で、白質の病理学的変化が軽度である **BCAS** 手術 2 週後と病理学的変化が顕在化した **BCAS** 手術 6 週後のマウス脳梁の経時的变化を比較した同解析においては、細胞分化・組織形成に関連する遺伝子群の発現が上昇していた。
- 3 経時的变化を来した遺伝子群の中でも、*Btg2*, *Dusp1*, *Egr2*, *Fos*, *Rarb* は定量 RT-PCR においても有意な変化が確認された。本遺伝子群の翻訳産物に対して **BCAS** 手術 6 週後マウスから得られた切片を用いた免疫染色を行い、これらが慢性虚血下の白質においては **oligodendrocyte** で強く発現している事を示した。
- 4 **Cilostazol** 投与 6 週後と偽薬投与 6 週後の **BCAS** マウス脳梁における *Btg2*, *Dusp1*, *Egr2*, *Fos*, *Rarb* の発現変化を定量 RT-PCR で確認した結果、**Cilostazol** 投与群においては、*Btg2* の発現が有意に亢進していた。

以上、本論文は *Cilostazol* が慢性脳低灌流状態において長期にわたり白質保護効果を発揮する事を示すことで、緩徐進行性の SIVD の白質病変に対して *Cilostazol* の投与が有効である可能性を示した。また、BCAS マウス脳梁において、細胞分化・組織形成に関与する遺伝子群の発現が経時的に上昇する事示し、その翻訳産物が白質においては *oligodendrocyte* で強く発現している事を同定した。更に、本遺伝子群の1つである *Btg2* が慢性脳虚血下で *Cilostazol* により発現が促進される事を明らかにした。

本研究から得られた知見は、今後の SIVD に対する治療開発において重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。