

## 審査の結果の要旨

氏名 前田 佳一郎

本研究は近年レニンアンギオテンシンシステム (RAS) の活動度が脳虚血の発症や予後に関連することが報告されていること及び RAS の脳虚血に関連する主要な作用部位が脳血管であることが推測されていることから、RAS 全体の前駆物質であるアンギオテンシノーゲンのノックアウトマウスを用いて、RAS の活動度と脳血管構築及び脳虚血後の脳組織障害との関係を明らかにすることを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスにおける脳血管の描出方法を確立することとし、遺伝子操作マウスを作る代表的親種である C57Black/6 マウス及び SV129 マウスを用いて、着色したラテックスを血管内に注入する方法で脳血管を描出した。その結果中大脳動脈の血管支配灌流領域が C57Black/6 マウスにおいて SV129 マウスより大きいことが示された。しかし中大脳動脈閉塞後に側副血行路となる前大脳動脈と中大脳動脈の間の吻合血管の数及び径には差は無かった。
2. 塞栓系を用いた方法でマウスの中大脳動脈閉塞モデルを作成し、中大脳動脈閉塞 24 時間後の脳梗塞の大きさを C57Black/6 マウスと SV129 マウスで比較したところ、C57Black/6 マウスにおいて SV129 マウスより梗塞が大きいことが示された。脳血管構築を着色したラテックスで描出した脳で脳梗塞の大きさを比較したところ、上記の梗塞の大きさの差は中大脳動脈の支配領域の差に起因すること、側副血行路によって灌流され梗塞を免れる組織の大きさに両者で差がないことが示された。
3. 脳虚血後に側副血行路からの血流で生き延びているものの脳代謝障害を受けており放置すると死ぬが治療によって生き延びる可能性のある部分であるペナンブラ領域を、組織の蛋白合成が障害されているが組織 ATP が保たれている領域であると定義して C57Black/6 マウスと SV129 マウスで比較した。中大脳動脈閉塞 1 時間後では、ATP 欠乏領域及び蛋白合成阻害領域はともに C57Black/6 マウスで大きかったものの、両者でペナンブラ領域の大きさは同様であった。
4. アンギオテンシノーゲンノックアウトマウス及びその同腹のワイルドタイプマウスで着色したラ

テックスを血管内に注入し脳血管を描出した。中大脳動脈の支配灌流領域及び前大脳動脈と中大脳動脈間の吻合血管の数は両者で同様であったが、吻合血管の径はノックアウトマウスで有意に太かった。平均血圧は有意にノックアウトマウスで低かった。

5. 中大脳動脈閉塞 1 時間後及び 24 時間後における ATP 欠乏領域、蛋白合成阻害領域、ペナンブラ領域をアンジオテンシノーゲンノックアウトマウスとワイルドタイプマウスで比較した。閉塞 1 時間後では蛋白合成阻害領域は両者で同様であったが ATP 欠乏領域はノックアウトマウスで小さく、その結果ペナンブラ領域はノックアウトマウスで大きかった。しかし 24 時間後には ATP 欠乏領域は両者共にほぼ蛋白合成阻害領域全体にまで拡大し、その結果ペナンブラ領域はほぼ消失し両者の差はなくなっていた。中大脳動脈閉塞 24 時間後の脳梗塞の大きさにはやはり両者で差がなかった。

以上より脳の血管構築と脳虚血後の脳組織障害には密接な関係があることが示された。また RAS を抑制することで側副血流を改善することにより、中大脳動脈閉塞後早期の脳代謝障害を軽減しうることが示された。本研究は RAS の抑制に脳血流再開などその他の治療法を組み合わせることによって脳虚血後の予後を改善しうる可能性があることを初めて明らかにしたもので、学位の授与に値するものと考えられる。