

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 王 岩

本研究は遅発性神経細胞死および虚血耐性をモデルに、新規開発された Oligonucleotide microarray を用い、異なる虚血侵襲に対する遺伝子発現情報を網羅的に解析し、両病態の差異を比較検討し、下記の結果を得ている。

1. 虚血後の海馬 CA1 の神経細胞数は、2分虚血では有意な変化はなく6分虚血後には10%に低下していた。また、2分虚血の3日前の前処置により6分虚血後の生存細胞数は89%となり、2分虚血でいわゆる虚血耐性が誘導されることが示された（各群 n=6-10）。
2. 8,799 個遺伝子の中で 3,518 個（40.0%）が正常対照群で発現していた。遺伝子発現変化として有意な上昇を示したものは 246 個（2.8%）である。一方、有意な低下を示したものは 213 個（2.4%）と、ほぼ同数の遺伝子で発現が低下していた。
3. 階層的クラスタ解析では、発現パターンを7型に類型化することができた。特に、24時間以上の経過で上昇ないし低下を示す型は6分虚血で特徴的に認められ、致死的虚血負荷により、遅発性かつ長時間の遺伝子発現変化がみられた。
4. 2分虚血後と6分虚血後の発現変化の比較検討では、6分虚血群の遺伝子総数（348個）は2分虚血群（95個）のほぼ五倍であった。機能分類による解析では、nuclear protein, apoptosis, ribosomal RNA/protein, antioxidant 及び membrane protein に属する遺伝子群が6分虚血で特徴的に発現亢進を示した。

5. 個別遺伝子としては、heat shock 蛋白（特に Hsp70）の強い発現亢進が、両虚血群で認められた。2分虚血の特徴としては、mitogen activated protein kinase 情報伝達系での発現変化が特徴のひとつであった。6分虚血では、phosphatidyl inositol 3 kinase、diacylglycerol /protein kinase C pathway の遺伝子の発現低下と、細胞死に関連した遺伝子群の発現亢進が特徴的であった。

以上、本論文は、全脳虚血後の神経細胞死と虚血耐性の誘導機構を多数の遺伝子について同時解析する試みを行い、神経細胞死や虚血耐性機構の病態解析を行った。特に、本研究にて抽出された412個の遺伝子の中で、その機能が既知のものは311個であり、これらのうち60個は虚血関連遺伝子として報告されているが、他の251個は虚血関連以外の情報しか従来記述されていない。このことは今後の虚血関連の研究に新たな情報を提供したと考えられる。本研究ではいくつかの遺伝子機能群について特徴的変化が示されており、これらの結果は虚血神経細胞死の機構解明に向けての研究に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。