

第321回 昭和大学学士会例会（薬学部会主催）

日 時 平成27年6月20日（土） 午前10時
場 所 昭和大学4号館401号講堂
協 賛 昭和大学薬学研究科運営委員会

1. PACAP38の神経保護作用に関わる因子の探索（学位乙）

昭和大学大学院薬学研究科薬学専攻生体制御機能
薬学系臨床毒性学専攻
堀 元 英

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）は神経保護作用を有するが、その作用機序は未だ解明されていない。われわれは、永久中大脳動脈閉塞マウスモデルを用いて神経保護作用を調べてきた。PACAP投与6及び24時間後の虚血側脳半球をオミックス解析することで、コラプシン応答メディエータータンパク質2（CRMP2）等PACAPに制御される因子を明らかにした。しかしこれらの因子の部位特異性は証明出来なかった。そこで新たに梗塞中心部、可逆的梗塞部および健常部それぞれを慎重にサンプリングし、遺伝子発現レベルで比較検討した。その結果、梗塞中心部と可逆的梗塞部では、CRMP2の発現をコードする遺伝子をはじめ多くの遺伝子で発現量や分解生成物が異なることが観察された。これらPACAP存在下で発現変化する遺伝子の解析にはDNAマイクロアレイ法を用いた。多くの研究で1色法が採用されているが、本研究では2色Dye-Swap法を採用した。そのためより厳しい遺伝子選択を観察でき、本研究の遺伝子データの信頼性は高いと考えられる。また、同解析により、以前の解析では同定できなかった脳由来神経栄養因子およびトランスサイレチンがPACAPにより誘導されることを同定することができた。以上、本研究はPACAPの神経保護作用をターゲット分子のゲノムワイドな視点から解明するための基盤研究として重要であると考えられる。

2. 若齢期の動脈硬化発症に及ぼすコレステロールおよび残存リスクの寄与（学位乙）

昭和大学大学院薬学研究科生体分子薬学系生物化学専攻
毛谷村由佳

動脈硬化の進展は若齢期に始まり、自覚症状がないまま加齢とともに進行する。脂質降下薬の使用普及により脂質異常症治療が進展した現在でもなお、心疾患や脳血管疾患などの動脈硬化性疾患は主要な死亡原因である。食生活の欧米化による若年層の肥満症や動脈硬化発症の加速は社会的な課題とされているが、若年期のコレステロール過剰摂取が動脈硬化発症に及ぼす影響についてはまだ詳細に解明されていない。本研究では、若齢期のウサギの食餌性コレステロールに対する動脈硬化惹起性を検討した結果、コレステロール負荷を8週齢から開始したウサギでは12週齢から開始したウサギと比較して動脈硬化形成が約10倍進展していることが明らかとなった。この時、各群の血中コレステロール値には差がなかった。また、若齢期のウサギでは脂質降下薬アトルバスタチンの投与による抗動脈硬化作用は認められず、動脈硬化の進展に血中コレステロール以外の因子が重要な影響を及ぼしていると考えられた。一方、強力な抗酸化剤プロブコールはこれらの動脈硬化形成を抑制したことから、若齢期のウサギの動脈硬化進展における脂質酸化反応の重要性が示唆された。さらに、プロブコールとアトルバスタチンの併用投与は動脈硬化病変面積率を約60%抑制し、非常に強力な抗動脈硬化作用を示した。本結果から、スタチン類に不応な患者の動脈硬化治療におけるプロブコールの上乗せ治療の有用性が示唆された。