

氏名	馮田
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 6477 号
学位授与の日付	2021年 9月 24日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Protective effects of edaravone on white matter pathology in a novel mouse model of Alzheimer's disease with chronic cerebral hypoperfusion (慢性脳低灌流を伴うアルツハイマー病モデルマウス大脳白質病変に対するエダラボンの保護効果)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 伊達 勲 教授 有吉範高

学位論文内容の要旨

White matter lesions (WMLs) caused by cerebral chronic hypoperfusion (CCH) may contribute to the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD). However, the underlying mechanisms and therapeutic approaches have yet to be totally identified. In the present study, we investigated a potential therapeutic effect of the free radical scavenger edaravone (EDA) on WMLs in our previously reported novel mouse model of AD (APP23) plus CCH with motor and cognitive deficits. Relative to AD with CCH mice at 12 months (M) of age, EDA strongly improved CCH-induced WMLs in the corpus callosum of APP23 mice at 12 M by improving the disruption of white matter integrity, enhancing the proliferation of oligodendrocyte progenitor cells, attenuating endothelium/astrocyte unit dysfunction, and reducing neuroinflammation and oxidative stress. The present study demonstrates that the long-term administration of EDA may provide a promising therapeutic approach for WMLs in AD plus CCH disease with cognitive deficits.

論文審査結果の要旨

慢性脳低灌流による大脳白質病変がアルツハイマー病(AD)の病態形成に関わっていることは知られているが、そのメカニズムは不明である。

本研究では、既に申請者らが確立している大脳白質病変をきたす変異アミロイドβ前駆体蛋白(APP)トランスジェニックマウス+慢性低灌流ADモデルマウスに対して、フリーラジカル消去剤 edaravone の8ヶ月間の慢性投与を行ったところ、脳梁での白質病変(髄鞘障害)の軽減、オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖、血管内皮細胞とアストロサイトからなる neurovascular unit の障害の抑制や神経炎症、酸化ストレスの軽減が認められ、長期 edaravone 投与がADモデルでの白質病変に保護的に作用していることが示された。

委員からは、edaravone が臨床用量に比べ比較的高用量であることと腎毒性のチェックの必要性の指摘、このモデルはもやもや病のモデルとして有用かもしれないとの指摘、edaravone の必要な投与期間の限定、作用メカニズムの詳細とこのモデルでの glymphatic system の関与について、今後の研究に期待するとのコメントがあった。

本研究は、慢性低灌流を伴うADでの白質病変による認知機能障害に対する edaravone による治療の可能性を示す知見として、臨床的に価値のある業績である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。