

## 個人研究報告

分子医学グループ 大須賀等

### Cyclin-dependent kinases as a therapeutic target for stroke

Hitoshi Osuga\* †‡, Sachiko Osuga †‡§, Fuhu Wang §, Raouf Fetni †, Matthew J. Hogan §, Ruth S. Slack §, Antoine M. Hakim §, Joh-E Ikeda †¶, and David S. Park § |

\*Department of Molecular Neuroscience, Institute of Medical Sciences, Tokai University School of Medicine, Bohseidai, Isehara, Kanagawa, Japan 259-1193; † NeuroGenes Project, International Cooperative Research Project, Japan Science and Technology Corporation, and Molecular Genetics, University of Ottawa, 401 Smyth Road, Ottawa, ON, Canada K1H 8L1; § Neuroscience Research Institute, University of Ottawa, 451 Smyth Road, Ottawa, ON, Canada K1H 8M5; and ¶ Department of Pediatrics, University of Ottawa, 401 Smyth Road, Ottawa, ON, Canada K1H 8L1

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 97, Issue 18, 10254-10259, August 29, 2000

本論文は、虚血性脳卒中における治療の可能性として、CDK(cyclin dependent kinase)をtargetに、CDK inhibitorの有用性につき論じたものである。虚血性脳障害時に、post mitotic terminally differentiated cellと考えられていた神経細胞において、種々の細胞周期マーカーが陽性になり、それらの細胞においてアポトーシスが観察されることが見出された。特にG1/S transitionで陽性となるphosphorylated RB蛋白とcyclin D陽性細胞において、TUNEL染色との2重染色でアポトーシスが生じていることが確かめられた。この知見をもとにCDKを阻害することにより、虚血性脳障害が低減できるのではないかと考え、近年抗癌剤として開発されつつあるCDK inhibitorであるflavopiridolを投与し、虚血耐性が増すかどうかを検討した。flavopiridol投与により有意にアポトーシスマーカー陽性細胞が減少し、distal middle cerebral artery occlusion modelにおいて梗塞巣の範囲も縮小することが確認された。終生細胞分裂しないと考えられていた神経細胞において、致死性刺激に反応し細胞周期がbiochemicalに再び回りだすことがアポトーシスを引き起こす一つの引き金になることが示され、それを抑制することで神経細胞死をも抑制できることが示された。従って、虚血性脳神経細胞死の抑制・治療の新たなtargetとしてCDK inhibitorが重要となりうることが示唆された。