

報告番号

香大医博甲 第 602号

様式107

## 学位論文審査の結果の要旨

平成 27年 1月 29日

審査委員	主査	三木 崇 亮		
	副主査	徳田 雅 明		
	副主査	日下 隆		
願出者	専攻	機能構築医学	部門	神経構造学
	学籍番号	11D709	氏名	劉 亜南
論文題目	Ameliorative effects of yokukansan on behavioral deficits in a gerbil model of global cerebral ischemia.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	
<p>[ 要 旨 ]</p> <p>脳卒中はかつて日本人の死亡原因のトップを占め（昭和26～55年）現在でも総患者数は死亡原因トップのがんと同レベルにある。治療法の進歩により救命が進んでいるが、死亡原因では現在でも第4位であり、その予防・治療を目指した研究が精力的に進められている。</p> <p>願出者は2009年に南京中医薬大学を修了した中医である。彼女は2009年版脳卒中治療ガイドラインに記載されている治療薬はすべて西洋医薬であることに注目し、漢方薬に同様の効能があるものがないか、検証しようと考えた。そこで、薬価収載済みの漢方薬のなかから、その効能と、構成生薬の既知の薬理効果とを検討した結果、抑肝散に着目するに至った。抑肝散は中国の明朝期に小児の情緒不安定・痲症に良いとして確立された方剤であり、現在、認知症患者の行動障害と心理症状の改善にも用いられている。機序としてセロトニン受容体に対するパーシャルアゴニスト効果とグルタミン酸放出抑制・取り込み亢進による細胞外グルタミン酸濃度減少効果が認められており、特に後者に関しては、脳神経の虚血・再灌流障害時における細胞毒性軽減に寄与することが期待された。そこで、大脳動脈輪に形成不全があるために頸動脈閉塞による虚血・再灌流を再現性よくおこなえるスナネズミを用いた前脳虚血再灌流モデルを用いて、抑肝散が予防的・治療的に効果を示すか、検討を行うこととした。</p>				

まず、予防的効果を検討するために、30日間毎日1回、経口的に抑肝散を投与した後、虚血・再灌流をおこない、これによってもたらされる海馬CA1神経細胞の脱落に、抑肝散がどのような影響を及ぼすか検証した。その結果、用量依存的にCA1神経細胞の脱落が抑制されることを見出した。この時、最も抑制効果の高かった300mg/kg/dayの投与量で以後の解析を行うこととした。解析の結果、抑肝散の事前投与により、虚血・再灌流による神経細胞のアポトーシスが抑制されること、さらに、神経障害時に認められる活性化したグリア細胞の障害部位への集積と、虚血再灌流時における活性酸素種産生亢進に起因する酸化DNA量の増加がともに抑制されることを見出した。次いで、神経細胞障害にともなう典型的な症状である記憶力の低下と多動に対する影響を調べるために、被験スナネズミの行動解析を行った。その結果、記憶力の低下・多動とも、抑肝散の事前投与により、擬似手術群と同等レベルにまで顕著に抑制されていることが明らかとなった。これにより、抑肝散の事前投与が、神経細胞の虚血・再灌流障害と、これに起因する諸事象を抑制する効果をもつことが示唆された。

このように、抑肝散事前投与による虚血・再灌流障害予防効果が認められたため、次いで、虚血・再灌流の事後に抑肝散を投与した場合、治療効果が認められるかを、同様な解析により検討した。擬似手術群と、300mg/kgの抑肝散を施術の30分前に投与した群、および施術の3時間後に投与した群の3群を用意し、投与群には、その後3日間にわたって、1日1回の経口投与を継続した。その結果、大変興味深いことに、施術30分前投与群のみならず、施術3時間後に抑肝散を投与した群においても、事前投与の時と同様の虚血・再灌流障害抑制効果が観察された。すなわち、抑肝散の事後投与により、CA1神経の細胞死と脱落・活性化グリア細胞の集積とTNF量の昂進・酸化DNAと酸化脂質の出現・記憶力の低下・多動がいずれも擬似手術群と同程度にまで顕著に抑制されることを見出された。このことから、抑肝散は、虚血・再灌流障害と、これに起因する諸事象に対する治療効果をも有していることが示唆された。

以上のように、本研究は、虚血・再灌流障害モデルにおける抑肝散の予防・治療効果を明らかにしたものであり、脳卒中の治療法にあらたな選択肢を加えうる知見である。平成27年1月28日におこなわれた学位論文審査会において、上記発表に引き続いて質疑応答をおこない、病理標本の作製と解釈・実験計画と方法の妥当性・海馬以外の領域の損傷と関与・施術後のマウスの行動・CA1細胞数の減少と表現形との関連・抑肝散の体内動態と作用機序を含む諸点について質疑がなされ、おおむね適切な回答が得られた。これにより、本学位論文審査委員会は、本論文を博士(医学)の学位に相応しいものと判定し、願出者を学位授与に値する見識と能力を有するものと認め、合格とした。

掲 載 誌 名	Brain Research 第 1543 巻		
(公表予定) 掲 載 年 月	2014年 1月	出版社(等)名	Elsevier

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。