

学位論文審査の要旨

申請者は、脳梗塞再発予防薬のダビガトラン、シロスタゾール、ファスジルが海馬の神経系幹/前駆細胞 (NPCs) 増殖能改善作用およびニューロン新生促進作用を促進することを解明し、それらの薬物が脳血管障害後の機能再生治療に有効である可能性が高いことを示唆した。以下に本学位論文の審査結果を示す。

中枢神経系に大きな障害がみられる疾患として脳梗塞が挙げられる。脳梗塞発症後は、再発予防に向け、抗凝固薬や抗血小板薬などの脳梗塞再発予防薬を投与するとともに、早期の日常生活動作向上と社会復帰を図るため、積極的なリハビリテーションを行うことが推奨されている。一方、脳梗塞発症 48 時間以内にアスピリンあるいはシロスタゾールなど血液凝固阻止薬を開始すると、死亡率とともに要介護患者を有意に減少させることが認められており、脳梗塞発症後の脳梗塞再発予防薬の早期開始は機能予後の改善に有用である可能性がある。さらに、これらの脳梗塞再発予防薬による治療は、高次機能の改善も期待されることから、これらの薬物が脳損傷部位付近でのニューロン新生を促進するために NPCs の増殖および生存の維持を促進する可能性が推察される。

以上のことから、本申請研究では、成体脳の海馬における NPCs の増殖・分化に対する脳梗塞再発予防薬への影響を明らかにする目的で、海馬歯状回の NPCs の増殖に対する各種脳梗塞再発予防（抗トロンビン薬、抗血小板薬）の効果について解析された。また、海馬歯状回障害後のニューロン新生に対する脳梗塞再発予防薬の影響についても検討された。

本研究では、成体マウス海馬歯状回由来 NPCs の増殖に対するトロンビンおよび PAR-1 関連ペプチドの影響について解析を行い、成体海馬歯状回では常態時においてトロンビン/PAR-1 シグナルが NPC の増殖抑制を介してニューロン新生を抑制する可能性およびトロンピン阻害薬が海馬のニューロン新生を促進することが示唆された。

海馬歯状回神経細胞障害・再生モデル動物として用い、海馬歯状回神経細胞障害後のニューロン新生における PAR-1 の役割について解析したところ、海馬歯状回神経細胞障害時に出現する NPCs も常態時の場合と同様に、PAR-1 を介する増殖の負の制御を受けている可能性が判明した。また、同モデル動物において海馬歯

状回神経細胞障害後の NPC 増殖期には、PAR-1 陽性 NPCs が著明に増加することが明らかとなった。

海馬歯状回神経細胞障害・再生モデル動物を用いて、海馬歯状回障害後のニューロン新生に対するシロスタゾールの効果について解析したところ、シロスタゾールの慢性投与は、海馬歯状回神経細胞障害後に出現する NPCs の生存維持を介してニューロン新生を促進することが明らかとなった。

以上のように、本申請研究では、①トロンピンは常態時および海馬歯状回神経細胞障害後の NPCs の増殖能を PAR-1/Rho シグナルを介して抑制すること、②その負の制御は脳梗塞再発予防薬であるダビガトランによって改善し得ること、③脳梗塞再発予防薬であるシロスタゾールは神経細胞障害後に一過性に増加する NPCs の生存維持を介してニューロン新生を促進することが示唆された。このように、本研究では、脳梗塞再発予防薬は NPCs 増殖能改善作用およびニューロン新生促進作用を介した脳血管障害後の機能再生治療に有効である可能性は高いことは判明した。これらの研究成果は、臨床現場で脳梗塞予防薬・治療薬が脳梗塞治療の予後の大きな改善につながると確信する。加えて、本研究が脳梗塞再発予防薬・治療薬の脳血管障害後における神経細胞脱落后のニューロン新生促進作用を有する医薬品の開発への貢献が期待される。。これらの観点から、本論文は博士（薬学）の学位論文として十分にふさわしいものと認定した。