

氏名（本籍）	守本 亘 孝（三重県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第355号
学位授与年月日	平成25年12月18日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	虚血性脳卒中に対する脳保護薬の薬理学的研究
論文審査委員	主査 稲垣 直樹 副査 古川 昭栄 副査 保住 功

論文内容の要旨

脳血管障害（脳卒中）は、我が国では死因の第4位、要介護原因の第1位にあげられる疾患である。高齢化社会の我が国において、脳卒中による社会的・医療経済的損失は甚大なものとなり、大きな社会問題になっている。脳卒中は出血性脳卒中である脳出血、くも膜下出血および虚血性脳卒中である脳梗塞の3つに大別され、脳梗塞は脳卒中全体の約75%を占めている。これまで、虚血性神経細胞死メカニズムをターゲットとした脳保護薬の開発が行われてきたが、その多くが副作用の出現または有効性が証明されないなどのため認可されなかった。そのため、副作用の少ない有効性のある脳保護薬の開発、虚血性神経細胞死メカニズムのさらなる解明とそのメカニズムに沿った脳保護薬の開発が望まれている。本研究では、新規脳保護薬の開発を目的に、安全性の高い薬剤として臨床で用いられている抗菌薬のミノサイクリンおよび新規抗酸化薬である SUN N8075 の虚血性神経細胞障害に対する有効性を検討した。また、神経細胞死メカニズムにおける $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体 (NCX) に着目し、NCX アイソフォームの関与を検討した。

1. 虚血性神経細胞障害に対するミノサイクリンの神経保護作用

虚血性神経細胞障害に対するミノサイクリンの神経保護作用を *in vivo* および *in vitro* 試験で検討した。ミノサイクリンはマウス中大脳動脈永久閉塞誘発脳虚血障害およびラット大脳皮質初代培養細胞を用いたグルタミン酸誘発神経細胞障害に対して保護作用を示した。これらの神経細胞保護作用メカニズムの一部に、酸化ストレス抑制作用の関与が示唆された。

2. 虚血性神経細胞障害に対する SUN N8075 の神経保護作用

虚血性神経細胞障害に対する SUN N8075 の神経保護作用を *in vivo* および *in vitro* 試験で検討した。SUN N8075 はマウス中大脳動脈永久閉塞誘発脳虚血障害およびラット大脳皮質初代培養細胞を用いた低酸素および鉄イオン誘発神経細胞障害に対して保護作用を示した。これらの神経細胞保護作用メカニズムの一部に、酸化ストレス抑制作用の関与が示唆された。

3. マウス脳虚血再灌流障害における $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体アイソフォームの関与

脳虚血再灌流障害における NCX アイソフォームの関与を、NCX ヘテロマウス (NCX1^{+/-}、NCX 2^{+/-}および NCX3^{+/-}マウス) および 3 種の NCX 阻害薬の作用を比較することで検討した。NCX1^{+/-}マウスおよび NCX1 に選択性の高い阻害薬はマウス中大脳動脈一過性閉塞誘発脳虚血再灌流障害を減少させた。一方、NCX2^{+/-}および NCX3^{+/-}マウス並びに NCX3 に選択性の高い阻害薬では明らかな作用は認められなかった。以上の事から、脳虚血再灌流障害における NCX1 の関与が示唆された。

以上、本研究では、虚血性神経細胞障害に対して、ミノサイクリンおよび SUN N8075 の神経細胞保護作用が認められ、その作用の一部に抗酸化作用の関与が示唆された。また、脳虚血再灌流障害における NCX1 の関与が示唆された。これらの結果より、ミノサイクリン、SUN N8075 および NCX1 阻害薬は、新規脳保護薬の候補化合物として有用である可能性が示唆された。

略語

NCX: sodium/calcium exchanger

論文審査の結果の要旨

本学位論文は査読のある学術雑誌に公表された 3 編の論文を基礎とするものである。

脳血管障害は死因の上位を占める疾患であり、医療の進歩によって死亡率は低下したが、後遺症を残すことが多く、脳梗塞急性期に有用な脳保護薬の開発が求められている。本研究では、脳虚血障害に対する抗菌薬ミノサイクリンおよび新規抗酸化薬 SUN N8075 の有効性、および $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体の虚血障害への関与について検討した。その結果、ミノサイクリンがマウス中大脳動脈永久閉塞による神経障害およびグルタミン酸による培養神経細胞の障害に対して保護作用を示すこと、一部に酸化ストレス抑制作用が関与することを明らかにした。また、SUN N8075 がマウス中大脳動脈永久閉塞による障害および低酸素あるいは鉄イオンによる培養神経細胞障害に対して保護作用を示すこと、一部に SUN N8075 の酸化ストレス抑制作用が関与することを明らかにした。さらに、脳虚血再灌流障害に、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体サブタイプの一つである NCX1 が関与すること、選択的 NCX1 阻害薬が脳卒中治療薬の候補となり得ることを明らかにした。以上の成績は、ミノサイクリン、SUN N8075 および NCX1 阻害薬が脳保護薬として有用である可能性を示し、新規治療薬開発に示唆を与えることが期待できるので、博士 (薬学) 論文として価値あるものと認める。