氏名	山本 康晴
学位の種類	博 士 （　生物工学　）
学位記番号	博　甲　第　９０８４　号
学位授与年月日	平成３１年　３月２５日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
審査研究科	生命環境科学研究科
学位論文題目	中枢神経系疾患モデルを用いた脳血管疾患に関する薬理学的研究

主査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	博士（農学）	谷本啓司
副査	筑波大学教授	博士（農学）	臼井健郎
副査	筑波大学講師	博士（学術）	加香孝一郎

論　　文　　の　　要　　旨

審査対象論文は、脳血管疾患（脳卒中）の背景因子と言われる脳梗塞やアルコール依存症のモデルについて、細胞内・外電極を用いた電気生理学的検討を薬理学的見地から追究しており、当該病態の誘発因子に関する基盤研究を実施した内容を記述したものである。第一章で著者は、脳虚血状態を模倣する低酸素・低グルコースの条件で、メチルコバラミンとD1ドーパミン受容体アンタゴニストが海馬における前シナプス障害を回復させることを示し、メチルコバラミンにはメチル基供与体として神経保護作用があり、神経障害惹起にD1ドーパミン受容体の関与が大きいことを確認している。

第二章では、アルコール禁断に伴う線条体ニューロンのグルタミン酸神経毒性に対する感受性の変化に加え、線条体ニューロンの機能変化におけるドーパミン神経の関与について述べている。線条体の機能的損傷はパーキンソン氏病やハンチントン舞踏病などの重篤な運動機能障害を引き起こすため、アルコール依存あるいは禁断時の運動異常は線条体の機能的変化に基づく可能性が強く示唆されるが、アルコール禁断に伴う線条体ニューロン機能を調べている報告はほとんど見当たらない。著者は、アルコール禁断ラットの線条体スライス標本を用いて電気生理学的に初めて検討し、NMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）受容体を介する抑制機構が部分的に解除され、黒質 - 線条体ドーパミン作動性神経伝達や、皮質 - 線条体グルタミン酸性神経伝達が部分的に損なわれていることを明らかにしている。また著者は、長期増強（LTP）の発現において、ドーパミンD2受容体と代謝型グルタミン酸受容体による負の制御機構を失い、LTPを誘発するシナプス応答の増強を確認している。

第三章で著者は、モデル動物の有用性と実用性について、創薬に繋がる脳虚血モデルとアルコール禁断モデルに言及している。まず脳虚血モデルの応用では、臨床的に虚血性脳卒中に対する神経保護を確認するこれまでの試験の成果は限定的と捉えている。近年、血液脳関門（BBB）がマイクロ流体システムという*in vitro*の実験系モデルとして利用され、ニューロン間の相互作用から血栓症や微小血管閉塞に対する新薬の創出につながる可能性を述べている。また、アルコール禁断モデルについては、薬理遺伝学の応用はまだ初期段階であるものの、最近の研究進捗が著しく、その中でも，ショウジョウバエが人間のアルコールに対する行動反応によく似た症状を示すだけでなく、根底にある神経適応も発症することから、アルコール中毒を研究するのに有益な生物学的モデルとして期待されていることを記述している。特に神経系において、ヒストン脱アセチル化酵素・Sirt1などを介するエピジェネティックなヒストン修飾が、ベンジルアルコールの鎮静作用に対する機能的寛容を惹起する報告を引用しながら、根本的な治療薬創出につながる可能性を記述している。

審　　査　　の　　要　　旨

脳虚血やアルコール禁断のモデルは、脳血管疾患の薬理学的検討を進める上で重要な評価系としての価値を提供する。本論文では、２つの病態の誘発因子の探索に焦点を当て、著者が確立してきた評価系ならびに関連論文を振り返る中で、脳血管疾患の研究に動物モデルの価値が大きいことが再検証されている。*in vitro*システムにおいては、創薬のスループット性を視野に入れ、神経保護に着目して細胞内・外電極を用いた電気生理学的検討を進めた著者の研究成果は、約20年間で継続的に引用されてきた重要性をもつ。現在では、ハイスループット性に視点を置いた中枢神経系の*in vitro*研究が進展し、BBB機能ならびに神経や血管要素を加えた立体的なモデル系が構築されつつあり、今後は*in vivo*機能の忠実な再現性も期待できる。

さらに、本論文では、ショウジョウバエを用いたアルコール離脱症状の研究を例に挙げ、脱アセチル化酵素・Sirt1などを介するエピジェネティックなヒストン修飾による特定のニューロン回路の転写再プログラミングに注目している。しかし、創薬までを視野に入れると、多数の遺伝子ネットワークの協調調節メカニズムの哺乳類での再現性や新薬分子設計の実現性など、解明されるべき課題が多く残されている。

審査対象論文は、脳血管疾患の背景因子の一つである脳虚血やアルコール禁断のモデルに焦点を絞り、創薬に繋がる評価モデルを長期的視点で研究に取り組み、*in vitro*立体的モデルや遺伝薬理学的応用を課題提起するなど、新薬の創出が難しかった中枢神経系の領域に新たな視点を加える研究として評価できる。

平成　31　年　1　月　17　日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士(　　生物工学　　）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。