

氏名（本籍）	鈴木 敬子		
学位の種類	博 士（理学）		
学位記番号	博 甲 第 10028 号		
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査学術院	理工情報生命学術院		
学位論文題目	Pharmacological Study on Functions of Cannabinoid Receptors for Acute Ischemic Stroke (虚血性脳卒中急性期に対するカンナビノイド受容体の機能に関する薬理学的研究)		
主査	筑波大学教授	博士（理学）	千葉 親文
副査	筑波大学教授	博士（医学）	千葉 智樹
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	澤村 京一
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	桑山 秀一

論 文 の 要 旨

脳卒中は発症すると長期にわたり重篤な後遺症を残す疾患として知られる。脳卒中には、虚血性と出血性があり、虚血性脳卒中が全体の70-80%を占める。虚血性脳卒中の主な原因は、血栓性および塞栓性の血管閉塞であり、その治療には血栓溶解・再灌流療法が推奨されている。しかしながら、この治療法は、脳出血のリスクが高まることから、脳梗塞を発症してから4.5時間以内に行わなければならない、その適用率は数%に留まる。さらに、この治療法では、血流再開後の脳機能障害が問題となっている。障害の原因として、興奮性の神経伝達物質（グルタミン酸など）の過剰放出、活性酸素種の過剰産生、炎症反応などが指摘されている。このため、脳機能障害の進行を抑制することを目的とした脳保護療法を確立することが求められている。

カンナビノイド（CB）受容体は、マリファナの主要成分である $\Delta 9$ -THCの受容体として発見され、現在までにCB₁受容体とCB₂受容体の2つのサブタイプが同定されている。内因性リガンドは、アナンダマイドや2-アラキドノイルグリセロールであり、生体の恒常性維持に深く関わっている。CB₁受容体は脳内に広く分布し、主にニューロンのシナプス終末部に局在している。CB₁受容体の活性化は、ニューロンの興奮に伴ってシナプス終末部から放出される神経伝達物質の量を減少させることが知られている。他方、CB₂受容体は、免疫系の細胞に多く発現しており、炎症反応や免疫応答の調節に関与すると考えられている。

もし、脳虚血時に脳内のCB₁受容体を活性化することが出来れば、興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制し、脳機能障害の進行を抑制できるかもしれない。実際、CB₁受容体を欠損したマウスでは、血流再開後の脳梗塞巣が野生型のマウスより増加・拡大することが示されている。そこで、本論文において著者はこの可能性を検証した。

第一章で著者は、動物モデルを用いて、脳梗塞に対する CB 受容体の活性化の効果について調べた。まず、ラット一過性中大脳動脈 (MCA) 閉塞モデルを用いて、TAK-937 (CB 受容体の選択的活性化薬) が、用量依存的に脳梗塞巣を縮小させることを明らかにした。また、TAK-937 が長期にわたり、神経症状および運動機能障害の改善、脳萎縮の軽減にも有意な効果を示すことを明らかにした。次に、カニクイザル血栓性脳梗塞モデルを用いて同様の実験を行い、TAK-937 が血圧および心拍数に影響することなく、脳梗塞巣を縮小させることを明らかにした。また、脳脊髄液中の S-100 β 量が、薬剤が示す脳梗塞巣に対する縮小効果の指標として有効であることも明らかにした。これらの結果から、著者は CB 受容体の活性化が脳梗塞巣の縮小と長期的な脳機能の維持に効果があると結論付けた。

第二章で著者は、脳梗塞縮小作用に対する低体温の寄与、およびその作用を担う CB 受容体サブタイプについて調べた。脳の体温調節中枢が脳梗塞により傷害されると発熱を引き起こす。この際、低体温処置をすると脳の機能障害が軽減されることが知られている。著者の実験でも TAK-937 を持続投与すると脳温が低下することが分かっていた。そのため、著者は CB 受容体の脳梗塞縮小効果と低体温の関係を疑った。まず、脳温コントロールシステムを用いて、TAK-937 の持続投与期間 (血流再開直後から 24 時間)、脳温を平温に保った。その結果、TAK-937 の脳梗塞縮小効果は低下したものの、なおも有意な効果が認められた。CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 を TAK-937 投与開始 30 分前から投与した結果、TAK-937 の体温低下作用と脳梗塞縮小効果はいずれも完全に消失した。これらの結果から著者は、CB₁ 受容体の活性化が、体温の低下とそれ以外の何らかの経路を介して脳梗塞縮小作用を発揮するものと結論付けた。

本論文により著者は、虚血性脳卒中急性期における脳内 CB₁ 受容体の活性化が、低体温と未知のメカニズムを介して、血流再開後に生じる脳機能障害を効果的に抑制すると結論付けた。

審 査 の 要 旨

本論文において著者は、脳内の CB 受容体を人為的に活性化することにより、虚血性脳梗塞に対する血栓溶解・再灌流治療後に生じる梗塞巣の増加・拡大を抑制できることを示した。また、脳損傷に対する長期的な保護効果により、運動機能不全などの神経症状にも改善効果を発揮することを示した。さらに、その脳保護作用のメカニズムとして、低体温に加え、CB₁ 受容体を介した別経路が関わることを明らかにした点は生物学的に非常に重要である。本研究の成果は、CB 受容体の作動活性化が急性期虚血性脳卒中に対して有効であることを示唆しており、ヒト脳梗塞治療への応用に重要な知見を与えるとともに、今後、新規 CB 受容体経路の発見とその生理機能解明にもつながるものと期待できる。

令和 3 年 1 月 27 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 (理学) 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。