

## 論文審査の要旨

報告番号	保研 第 <b>42</b> 号		氏 名	谷 明
審査委員	主 査	岡本 裕嗣		
	副 査	大渡 昭彦		
	副 査	根路銘 安仁	副 査	沖 利通
			副 査	宮田 昌明

Stimulation of functional recovery via neurorepair mechanisms by the traditional Japanese Kampo medicine, Ninjin'yoeito, and physical exercise in a rat ischemic stroke model

脳卒中モデルラットを用いた日本の伝統的な漢方薬である人參養榮湯と運動による神経修復機構を介した機能回復促進について

主査及び副査の5名は、2024年1月16日、学位申請者 谷 明 氏に論文発表を行わせ、論文審査を実施した。その発表要旨と審査結果は以下の通りであった。

【目的】リハビリテーションに用いられる運動療法や薬物療法によって、神経生理学的・神経解剖学的な可塑性がもたらされ、脳卒中後の機能回復につながる事が報告されている。人參養榮湯（Ninjin'yoeito: NYT）は、12種類の生薬からなる日本の伝統的な漢方薬であり、病後の様々な症状改善に用いられてきた。NYTおよびその構成生薬が神経栄養作用および神経保護効果を発揮することが報告されている。しかし、脳卒中患者においてNYTやリハビリテーション的な運動との併用の可能性とそのメカニズムについてはこれまで検討されていない。本研究では脳卒中後の神経保護と機能回復に対するNYTおよび運動との併用効果を明らかにすることを目的に検討を行った。

【対象と方法】動物は中大脳動脈閉塞（MCAO）モデルで作成した。MCAO作成後、虚血再灌流（Ischemic Reperfusion: IR）群、NYT群、運動（Exercise; Ex）群、NYT+Ex群の4群に群分けを行った。NYT群およびNYT+Ex群のラットは、MCAOの1日後に1%のNYTを含む飼料を摂取させた。運動はMCAOを作成した3日後から週5回、電動トレッドミルを用いて行った（8～15m/分、20分/日）。NYTと運動の介入はMCAO作成後4週間継続した。神経障害の評価には神経学的スコア、感覚運動機能の評価にはRotarod test、Beamwalking test、Tape removal testを用いた。MCAO作成の4週後に脳組織を採取し、TTC染色を用いて脳梗塞体積を評価した。また、採取後の損傷側脳を用いて、神経成長因子（NGF）、脳由来神経成長因子（BDNF）、トロポミオシン受容体キナーゼA（TrkA）およびB（TrkB）の発現レベル、Cleaved caspase-3、p-Akt/Aktの比を免疫組織化学分析およびウェスタンブロッティングにて検討した。

【結果】介入群ではIR群と比較し、梗塞体積の減少が認められた。介入群、とくにNYT+Ex群では、IR群と比較し神経学的スコア、Rotarod耐久時間およびBeam walking scoreの有意な改善を認めた（ $p < 0.05$ ）。NYT群およびEx群では神経栄養因子の増加を認めた。さらにNYT+Ex群では、NGF/TrkA/p-TrkAおよびBDNF/TrkBの発現がNYT+Ex群でIR群に比べ有意に増加していた。病巣周囲のCleaved caspase-3陽性細胞は、とくにEx群とNYT+Ex群で減少していた一方、p-Akt/Akt比はNYT+Ex群でIR群に比べ有意に増加した。

【結論】虚血性脳卒中モデルラットにおいて、NYTと運動によりNGFやBDNFの発現が増加することで、神経保護効果や神経可塑性が向上する可能性がある。さらに、運動とNYTを併用すると、Akt経路の活性化を介してNGF/TrkAおよびBDNF/TrkBを刺激し、神経保護効果、神経可塑性および感覚運動機能を改善することが示唆された。NYTは脳卒中後のリハビリテーションにおいて有用な補助的な薬剤となる可能性がある。

審査の結果、5名の審査委員は、本論文が脳梗塞後の人參養榮湯と運動療法の併用により機能回復を促進することを示し、そのメカニズムに神経栄養因子の発現を増加、Akt経路の活性化の関与を明らかにしたものであり、博士（保健学）の学位論文として十分な価値を有すると判定した。