



Title	GABA受容体を標的とする薬理的神経制御と運動療法が脳卒中後の機能回復に与える影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	井上, 貴博
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第14860号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85137
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Inoue_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学） 氏名：井上 貴博

審査委員	主査 教授	境 信哉
	副査 教授	前島 洋
	副査 准教授	宮崎 太輔

学位論文題名

GABA 受容体を標的とする薬理的神経制御と運動療法が脳卒中後の機能回復に与える影響

当審査は令和4年1月26日実施の公開発表にて行われた。（出席者52名）

脳卒中後の運動機能障害は、健康的な生活を損なう主な要因であり、今日の脳卒中リハビリテーションにおいて、運動療法は機能回復の促進を目的とした主要な治療介入となっている。実際、運動療法の有効性は多数の研究により支持される一方で、その多くは限定的な回復効果に留まっており、運動介入の効果を高めるための新たな治療体系の開発が待たれている状況にある。著者は、脳卒中後に生じるシナプス外 GABA 受容体を介した抑制作用の増強が、機能回復を阻害する要因の1つであることに着目した。本論文は、そのシナプス外 GABA 受容体を薬理的に阻害するコンディショニングと運動介入の併用により得られる相乗的な効果について検証したものである。

本論文では脳卒中の病型の中でも脳出血に着目し、はじめに、内包損傷を伴う脳出血病態を模したモデル（IC-ICH モデル）ラットの行動学的な機能障害の特徴について精査した。その結果、IC-ICH モデルは著明な運動機能障害が長期にわたり持続することが明らかになった。このことから、IC-ICH モデルラットは、運動機能障害が顕著な臨床病態を的確に反映したモデルであり、長期的な介入に伴う機能回復を検証する際に有用な脳出血モデルとなり得ることが示された。

次に、シナプス外に多く発現している $\alpha 5$ サブユニットを含む GABA 受容体 ($\alpha 5$ GABA 受容体)の特異的阻害薬 L-655,708 の単回投与が、中枢神経系の神経活動に与える影響について、健常ラットを対象に検証した。その結果、この阻害薬の投与により、大脳皮質運動野において神経活動マーカー (c-Fos 遺伝子) の発現増強が認められた。一方で、大脳皮質感覚野、海馬、脊髄における c-Fos 遺伝子発現に有意な変化は認められなかった。したがって、 $\alpha 5$ GABA 受容体阻害薬の投与は中枢神経系の中でも、とりわけ大脳皮質運動野の神経活動を強化する薬理的コンディショニングとなり得ることが示された。

以上までに得られた知見を基に、IC-ICH モデルラットを対象とし、 $\alpha 5$ GABA 受容体阻害薬と運動介入の併用効果について検証した。その結果、運動のみあるいは薬剤投与のみでは部分的な機能回復に留まったが、各介入を併用した群においては、何も介入を行っていない群と比較し有意な運動機能の改善が認められた。さらに、この併用介入による機能回復の背景には、大脳皮質における可塑性修飾のみならず、出血病巣から離れた脊髄における軸索やシナプスの可塑性、さらには成長阻害因子による神経回路の安定化なども関与していることが示唆された。

これを要するに、著者は、シナプス外の GABA 受容体を標的とする薬理的コンディショニングと運動介入の併用が、脳出血後の機能回復を効果的に促進するという新知見を得たものであり、脳卒中リハビリテーションに対して重要な貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（保健科学）の学位を授与される資格あるものと認める。