

論文審査の結果の要旨

本論文は、脳虚血ストレス負荷後の高血糖状態による神経障害の増悪機序において、脳内 sodium-glucose transporter (SGLT) が果たす役割を検討したものである。

第一章では、*in vivo* 脳虚血ストレス負荷モデルマウスを用いた虚血後高血糖状態において、梗塞巣形成増大、行動異常の増悪および *in vitro* 虚血後高血糖モデルにおいて神経細胞死の増加が生じることを明らかにした。さらに、高血糖状態においては、グルコースの細胞内過剰流入に伴って、ナトリウムイオンの細胞内流入が増加することも確認している。また、これらの高血糖状態が誘導する現象は SGLT の阻害剤であるフロリジン処置によって抑制された。これらの結果から、脳虚血ストレス負荷後の高血糖状態による神経障害の増悪機序において、脳内 SGLT が関与することを示している。

第二章および第三章では、脳内 SGLT アイソフォームの中で神経に多く発現する SGLT-1 は、脳虚血ストレス負荷によって、梗塞に関連する脳部位において発現上昇することを確認した。一方、SGLT-1 の発現を強制的に抑制すると神経障害の回復が認められたことから、脳虚血性神経障害の発現増悪に脳内 SGLT-1 の関与が深いことが示された。さらに、脳内における AMPK、JNK あるいは p38 経路が SGLT-1 の発現変動を制御していることも明らかにしている。

第四章では、非代謝性のグルコースアナログで、SGLT 特異的に輸送される α -methyl-D-glucopyranoside (α -MG) を用いて、グルコースの細胞内流入の直接的影響がない条件下において、脳内 SGLT を介したナトリウムの過剰流入が脳虚血性神経障害発現を増悪することを明らかとした。その際に細胞内ナトリウム濃度が増加することも確かめている。

第五章では、グルコースの輸送なしにナトリウムのみを輸送する SGLT-3 において、SGLT-1 の作用とは異なり、コリン作動性神経系の活性化を介して、脳虚血性神経障害発現に対して脳保護的に作用することが示された。このことから、脳内 SGLT はアイソフォームによって脳虚血性神経障害発現に対する機能が異なると結論している。

以上の成績から、脳虚血後の高血糖状態における脳虚血性神経障害発現の増悪機序に、脳内 SGLT-1 を介した神経細胞内へのナトリウムの過剰流入が関与する可能性を明らかとした。今回申請者が提唱している SGLT を脳虚血ストレス後の神経障害増悪機序の標的分子として捉えた着眼点は、世界にも例がなく、独創性が高い。本研究のさらなる進展は、脳血管疾患の治療戦略の開発において新たな概念を導入することになり、本領域における医療の進歩に寄与すると考えられる。現時点において、SGLT の他の中枢作用はほとんど明らかになっておらず、未だ原因・治療法などが確立していない中枢関連疾患においても、脳内 SGLT が重要な標的分子になりうる可能性を示すものであり、今後の研究の進展が大いに期待出来る。

また、本申請者は、主査、副査で構成される論文審査委員会による口頭試問において、本論文の内容と重要性について明確に説明し、それらに関連する質疑にも的確に対応が出来ていたことから、申請者がこの領域において十分な知識と経験を有することを確認できた。

以上、本審査委員会は、本論文が博士論文に値すると判定し、博士（薬学）の学位を授与するに相応しいものと認める。