

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2874号	氏名	金子 富美
審査担当者	主査	田中 永一郎	(印) (印)
	副主査	内村 直尚	(印)
	副主査	谷脇 乃華	(印)
主論文題目： Long-Term Citalopram Treatment Alters the Stress Responses of the Cortical Dopamine and Noradrenaline Systems: the Role of Cortical 5-HT _{1A} Receptors			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、抗うつ薬として使用される選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)のシタロプラムの慢性投与が、ラット前頭前野における急性ストレス応答として起こる脳組織内ドパミン(DA)およびノルアドレナリン(NA)の一過性増加に与える影響を検討している。シタロプラムの慢性投与は DA の急性ストレス応答に対して、セロトニン 1A 受容体活性化を介して抑制していることが示された。NA の基礎分泌は低下したが、急性ストレス応答には変化は認められなかった。一方、シタロプラム未投与ラットでは NA の急性ストレス応答はセロトニン 1A 作用薬で抑制されることから、シタロプラム存在下でセロトニン 1A 受容体を介する NA の急性ストレス応答抑制は消失していることが示唆された。本論文はシタロプラムの作用機序が単なるセロトニン再取り込み阻害だけでなく、セロトニン 1A 受容体活性化を介したドパミンの急性ストレス応答抑制と NA の基礎分泌抑制の関与を示唆する意義あるものである。本論文は学位論文として適当と判断する。

論文要旨

抗うつ薬であるシタロプラムの慢性投与が、前頭前野のドパミン (DA) およびノルアドレナリン (NA) 神経系の急性ストレス応答に与える影響を、脳内マイクロダイアリス法を用いて検討した。

ラットに、急性ストレスとしてハンドリングストレス (手で保持して動きを制限) を 20 分間与えると、前頭前野の DA および NA の遊離量が増加した。シタロプラム慢性投与により DA 基礎値は変化しなかったが、急性ストレスによる DA 遊離量の増加はほぼ完全に消失した。一方、NA 基礎値は大きく低下したが、対照群と同様の NA ストレス応答を認めた。作用機序の検討では、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬の前頭前野への持続灌流により、シタロプラム慢性投与により消失していた DA ストレス応答が回復した。一方、NA 基礎値の低下と NA ストレス応答には、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬は影響しなかった。

本研究により、シタロプラム慢性投与は DA と NA 神経系の急性ストレス応答を異なる機序で抑制し、DA ストレス応答の抑制は 5-HT_{1A} 受容体シグナルの増強によることが明らかになった。急性ストレスに対する神経応答の抑制が抗うつ薬作用に関与することが示唆された。