




審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1226 号	氏名	北原 陽介
審査担当者	主査	田中 永一郎	(印) 
	副主査	内村 直尚	(印) 
	副主査	杉田 淳一郎	(印) 
主論文題目： Chronic Fluoxetine Induces the Enlargement of Perforant Path-Granule Cell Synapses in the Mouse Dentate Gyrus. (フルオキセチン慢性投与は歯状回において貫通線維-顆粒細胞シナプスの肥大化を誘導する)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究では海馬歯状回において神経新生を促進すると言われる選択的セロトニン再取り込み阻害薬のフルオキセチンを慢性投与した際に、グルタミン酸作働性貫通線維のシナプス形態に及ぼす影響を、FIB/SEM (収束イオンビーム搭載走査型電子顕微鏡) を用いて検討している。フルオキセチンを慢性投与したマウスの歯状回で膜電位感受性色素を用いて貫通線維刺激による興奮性の増大が確認され、そのシナプスでは、大きなスパインとスパイン体積に比例した大きな神経終末ボタンの形成が誘導されることが明らかになった。肥大化したシナプスでは、神経終末内のミトコンドリアとシナプス小胞の体積、スパインのシナプス後肥厚の体積が増加したことが、興奮性シナプス伝達の亢進に関わる形態変化と考えられた。本研究は博士号を与えるのに相応しい優れた研究と判断する。

論文要旨

選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルオキセチンの慢性投与は、海馬歯状回において神経新生を促進し、成熟顆粒細胞の機能変化をきたすことから、歯状回は抗うつ薬の作用部位と考えられる。本研究では、フルオキセチン慢性投与が歯状回のグルタミン酸作働性貫通線維-顆粒細胞シナプスの形態に及ぼす影響を、FIB/SEM (収束イオンビーム搭載走査型電子顕微鏡) によって得られた連続電顕画像を 3D 再構築し検討した。

フルオキセチン (15 mg/kg/日、2 週間) を慢性投与したマウスの歯状回において膜電位感受性色素を用いた神経機能解析を行い、貫通線維-顆粒細胞シナプスの興奮性が増加していることを見出した。次に、3D 電顕解析により、興奮性が亢進している貫通線維-顆粒細胞シナプスでは、大きいスパインとスパイン体積に比例した大きい神経終末ボタンを持つシナプスの形成が誘導されることを明らかにした。肥大化したシナプスでは、神経終末ボタンのミトコンドリアとシナプス小胞の体積が、また、スパインのシナプス後肥厚の体積が増加していたことより、興奮性シナプス伝達の亢進に関わる形態変化と考えられた。一方、スパイン密度の変化は認めなかった。

以上の結果より、フルオキセチン慢性投与による歯状回貫通線維-顆粒細胞シナプスの形態変化と伝達亢進が、抗うつ薬作用に関与することが示唆された。