

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1154 号	氏名	山田 麻記子
審査担当者	主査	田中 永一郎 (印)	
	副主査	中村 桂一郎 (印)	
	副主査	藤田 孝一郎 (印)	
主論文題目： Upregulation of the dorsal raphe nucleus-prefrontal cortex serotonin system by chronic treatment with escitalopram in hyposerotonergic Wistar-Kyoto rats (エスシタロプラム慢性投与は Wistar-Kyoto ラットの低活性縫線核-前頭前野セロトニン神経系を上方制御する)			

審査結果の要旨 (意見)

うつ病の病態生理や治療薬の作用機序は未だに不明な点が多い。本論文は、うつ病動物モデルである Wistar-Kyoto ラットの中枢セロトニン神経系の活動性に関してマイクロダイアリス法を用いて検討し、縫線核セロトニン神経系の活動性が低いことを明らかにした。さらに、抗うつ薬でセロトニン再取り込阻害作用を示すエスシタロプラムは、低下している縫線核セロトニン神経系の活動性を増加させ、抑うつ行動を改善することを示した。本研究は、縫線核セロトニン神経系の活動性が低下したうつ病モデルにおいてセロトニン神経系の活動性を増加させることが抗うつ薬の作用機序の本態であることを初めて明らかにした、うつ病研究の発展に貢献しうる価値ある論文と判断する。

論文要旨

縫線核セロトニン (5-HT) 神経系はうつ病の病態に重要であり、抗うつ薬標的の一つである。本研究では、うつ病の動物モデルである Wistar-Kyoto (WKY) ラットにおける、縫線核 5-HT 神経より前頭前野に投射する 5-HT 神経系の活性状態および抗うつ薬エスシタロプラム (ESCIT) に対する反応性を検討した。マイクロダイアリス法を用いて、正常対照群の Wistar ラットと比較して、縫線核と前頭前野の細胞外 5-HT 量および ESCIT 投与による細胞外 5-HT 量の変動を測定・解析した。その結果、WKY ラットでは、縫線核のみで 5-HT 基礎値が低下しており、ESCIT 投与による縫線核・前頭前野の 5-HT 増加反応が減弱していた。さらに、前頭前野からの縫線核 5-HT 放出抑制経路も減衰していた。ESCIT の連続投与 (14 日間) により、WKY ラットのこれらの低活性 5-HT 神経系は上方制御され、Wistar ラットでは反対に下方制御された。以上より、WKY ラットは縫線核 5-HT 神経系活性が低下したうつ病動物モデルであること、ESCIT 連続投与は低活性縫線核 5-HT 神経系の上方制御により抗うつ作用を発現する可能性があることが示唆された。