




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 163 号	氏名	高橋 浩平
論文審査担当者	主 査	教授 溝口 広一	
	副 査	教授 遠藤 泰之	
	副 査	教授 丹野 孝一	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>アルツハイマー型認知症治療薬であるメマンチンの長期投与がうつ病患者に対し有効性を示すことが臨床研究で明らかにされている。しかしながら、その詳細なメカニズムについては不明である。一方、精神疾患モデル動物として用いられている嗅球摘出 (OBX) 動物はうつ病患者の臨床症状に類似した行動学的変化や、神経化学的变化を発現する。本研究は、うつ病モデル動物として OBX マウスを用い、メマンチンの抗うつ作用について行動薬理学的に検討し、さらにそのメカニズムについて神経新生並びに神経保護的な観点から検討を加えたものである。本研究で得られた主な結果は以下の通りである。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 術後 6 週目の OBX マウスでは強制水泳試験およびテールサスペンション試験においてうつ様行動が観察されたが、この行動はメマンチンの急性ではなく 4 週間慢性投与によって有意に抑制された。 2. OBX マウスでは海馬における tyrosine hydroxylase 活性およびドパミンレベルの低下が認められたが、メマンチンの慢性投与はこれらの低下を有意に抑制した。 3. OBX マウスでは海馬歯状回における神経新生の低下が認められたが、メマンチンの慢性投与はドパミン受容体下流シグナル経路の活性化を介し、脳由来神経栄養因子 (BDNF) 発現量を増加させ神経新生の低下を有意に抑制した。 4. OBX マウスでは海馬におけるミクログリアの活性化に伴う TNF-α および IL-6 レベルの増加と抗アポトーシス性タンパクである Bcl-2 レベルの減少が認められたが、メマンチンの慢性投与はこれらの変化を有意に抑制した。 <p>以上の実験結果から、メマンチンの慢性投与が海馬におけるドパミンレベルの増加とそれに伴うドパミン受容体下流シグナル経路の活性化に起因した BDNF 発現量増加による神経新生促進および活性化ミクログリアの抑制に起因した炎症性サイトカイン分泌抑制と Bcl-2 発現量増加による神経保護作用により抗うつ作用を示すことを明らかにした。</p>			

著者が本論文で示した知見はメマンチンの抗うつ作用のメカニズム解明に貢献するところが大きく、さらにメマンチンがうつ病に対する治療薬になり得る可能性を示すものである。よって、本学博士（薬科学）の学位授与に値するものと判断される。

2011

