

博士論文の審査結果の要旨

専攻	医療・生命薬学専攻	分野	
学籍番号	13R3006	院生氏名	武田 弘太郎
通学キャンパス	東京青山キャンパス		
論文題目	ストレスに対する認知・適応機構における 5-HT ₇ 受容体の役割		
審査結果 (枠で囲む)	合格		
<p><審査結果の要旨></p> <p>1. 主論文の概要と評価</p> <p>脳内には、ストレスを認知し適応するための巧妙な生理機構が存在していて、この機構の減弱や破綻が、うつ病をはじめとするストレス性精神疾患の発症に関係していると考えられる。本研究は、ストレスに対する認知・適応機構における 5-HT₇受容体の役割について研究した論文である。ストレスの認知・記憶に関する評価は、恐怖条件付けストレス試験を行った結果、文脈的および音依存性恐怖条件付けにより誘発されるマウスのすくみ行動(恐怖記憶の指標)は、ともに 5-HT₇受容体拮抗薬である DR4004 により抑制され、すくみ行動を示すマウスの扁桃体では ERK リン酸化レベルの上昇が認められ、この変化も DR4004 により抑制された。これらの結果より、ストレスを認知・記憶する脳内機構に扁桃体における 5-HT₇受容体と ERK 情報伝達系が関与している可能性を示した。</p> <p>次に、ストレス適応機構モデル動物を作成して、5-HT₇受容体の役割について検討したところ、ストレス適応マウスの前頭前皮質および海馬では 5-HT₇受容体発現量および ERK 活性化レベルの上昇が生じたが、ストレス非適応マウスでは 5-HT₇受容体発現量および ERK 活性化レベルは認められなかった。また、ストレス非適応マウスが示す情動行動の低下は、5-HT₇受容体作動薬である LP12 により抑制された。これらの結果より、ストレス適応の形成機構において前頭前皮質および海馬における 5-HT₇受容体および ERK が重要な役割を担っていること、さらには、ストレスへの非適応に起因する情動性の低下に対して 5-HT₇受容体作動薬が有効であることが示された。</p> <p>本研究は、国際医療福祉大学動物実験委員会による承認のもと、動物愛護の観点も含めて適切な実験計画により実施された。論文は、申請者が筆頭著者である英語の原著論文 2 報を基礎として構成されている。</p> <p>本研究の新規性は、未だ不明な点が多い生体のストレスに対する認知・適応機構において脳内 5-HT₇受容体と ERK 情報伝達系が重要な役割を担っている可能性を示唆したことにある。このことは、今後、ストレス性精神疾患の病態生理の解明や新たな治療法の開発を推進する上で、5-HT₇受容体が重要な役割を果たしていることを科学的に示した研究として評価できる。</p> <p>2. 審査経過</p> <p>H29 年 1 月 4 日に全体の審査会を、H29 年 1 月 29 日に主査と副査による審査会を開催し、論文の修正を求め修正された。</p> <p>3. 口頭試験の結果</p> <p>H29 年 1 月 29 日の審査会で口頭試問を行った。</p> <p>4. 判定</p> <p>以上の結果から、審査会の審査員全員は本論文が著者に博士(薬学)の学位を授与するものと認めた。</p>			
論文審査担当者	<p>主 査 天野 託</p> <p>副 査 角南 明彦</p> <p>副 査 前澤 佳代子</p>		