

氏名	石川 千尋
学位の種類	博士（神経科学）
学位記番号	博甲第 8348 号
学位授与年月	平成 29年 8月 31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Roles of serotonergic system during the postnatal period in the development of brain and behavior (生後発達期のセロトニン神経系の脳と行動の発達における役割)
主査	筑波大学准教授 博士（心理学） 山田 一夫
副査	筑波大学助教 博士（神経科学） 水挽 貴至
副査	筑波大学助教 博士（神経科学） 小金澤 禎史
副査	日本保健医療大学教授 医学博士、薬学博士 野上 晴雄

論文の内容の要旨

石川千尋氏の博士学位論文は、出生前後の環境要因が脳と行動の及ぼす影響について、特に生後発達期のセロトニン(5-hydroxytryptamine, 5-HT)神経系の役割について焦点を当てて、生得的に脳内5-HT量が少なく、他系統と比べて不安レベルが高いBALB/cマウスを対象に、薬理的・行動学的手法および遺伝子発現解析を用いて検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

まず序論・目的で、著者は、脳と行動の発達における初期経験の影響に関する先行研究について概観し、げっ歯類を用いた研究では、生後発達期の環境要因である出生から離乳までの母子関係が、成長後の仔の不安やうつ、空間記憶学習に影響を及ぼすことが明らかにされている一方で、それらの行動の発達の基盤となる脳内機構としては視床下部-下垂体-副腎軸のみに焦点が当てられ、それ以外の脳内機構の解析が遅れていることを指摘している。さらに著者は、生後発達期の5-HTは脳の広範囲な領域で神経栄養因子として神経回路形成を調節するとともに、不安やうつ、記憶学習などの行動の発達に様々な影響を及ぼすこと、また、5-HT受容体のなかでも5-HT_{1A}受容体が発達早期から発現し、樹状突起形成やシナプス形成を調節しているという先行研究の知見を踏まえ、本論文の目的は、BALB/cマウスを用いて生後発達期の5-HTと5-HT_{1A}受容体が行動の発達に果たす役割とその脳内機構を検討することであると述べている。

次に方法において、行動薬理学的実験として、BALB/cマウスに生後1日目から3週間、5-HT再取り込み阻害薬(SSRI)としてフルオキセチン、または5-HT_{1A}受容体作動薬として8-OH-DPATが経口投与され、生後発達期の5-HTと5-HT_{1A}受容体の行動の発達における役割を比較した手続きが説明さ

れている。具体的には、生後1日目から21日目まで1日1回、生後3週間フルオキセチン (5 mg/kg BW) または8-OH-DPAT (5 mg/kg BW) が経口投与され、成体期である生後9週目から10週目に不安やうつ様行動、空間記憶学習、痛覚感受性への影響が各種行動実験により解析された。また遺伝子発現解析として、不安やうつへの関連が報告されている脳部位と遺伝子に注目してリアルタイムPCR法を用いて各種遺伝子のmRNA発現量を調べた手続きについて述べられている。具体的には、行動解析と同様に、生後3週間フルオキセチンまたは8-OH-DPATが経口投与された後、薬剤投与終了直後の生後22日目、または行動解析と同時期である生後71日目に、内側前頭前皮質 (mPFC)、扁桃核、背側・腹側海馬での5-HT_{1A}受容体、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、GABA_A受容体 $\alpha 2$ と $\alpha 3$ サブユニット、AMPA受容体サブユニットであるGluR1とGluR2が定量された。

結果では、まず高架式十字迷路試験において、生後発達期のフルオキセチンと8-OH-DPAT投与によって成体期の不安様行動が減少することが明らかにされた。一方、強制水泳試験では、8-OH-DPAT投与群で成体期の抑うつ状態が亢進したが、ショ糖嗜好性試験における快感消失の変化はみられないこと、またフルオキセチン投与群では、強制水泳試験、ショ糖嗜好性試験のいずれの場合でも変化がみられないことが示された。次に遺伝子発現解析において著者は、8-OH-DPAT群のみで、生後71日目のmPFCの5-HT_{1A}受容体とBDNF、mPFCと腹側海馬のGABA_A受容体 $\alpha 2$ サブユニットの発現が減少することを示している。

以上の結果を踏まえて、最後の考察において著者は、生後発達期の5-HT_{1A}受容体は不安とうつの発達に対して異なる役割を持つ可能性を指摘し、それらの行動の発達を担う脳内機構として、不安についてはmPFCと腹側海馬のGABA_A受容体 $\alpha 3$ サブユニット、うつにおいてはmPFCの5-HT_{1A}受容体とBDNF、GABA_A受容体 $\alpha 2$ サブユニット、および腹側海馬のGABA_A受容体 $\alpha 2$ サブユニットが関与するのではないかと結論づけた。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文は、生後発達期の5-HTと5-HT_{1A}受容体が行動の発達に果たす役割とその脳内機構について、うつや不安、空間学習を含む各種行動を指標として、行動薬理学的手法および遺伝子発現解析を用いて検討した初めての研究である。生後発達期の5-HT_{1A}受容体は不安とうつの発達に対して異なる役割を持ち、不安は減少させる一方で、うつは亢進させるという興味深い結果を示した。またその脳内機構として、不安にはmPFCと腹側海馬のGABA_A受容体 $\alpha 3$ サブユニットが、うつにはmPFCの5-HT_{1A}受容体とBDNF、GABA_A受容体 $\alpha 2$ サブユニット、および腹側海馬のGABA_A受容体 $\alpha 2$ サブユニットが関与することを明らかにした。これらの知見は、生後初期の発達における5-HT神経系の役割に関して新たな視点を提供するものであり、この点において本論文は高く評価できる。

平成29年6月26日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(神経科学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。