【 8 】

氏　　名	髙橋　知久
学位の種類	博　士（医学）
学位記番号	第４８０号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成２７年２月１３日
論文題目	パロキセチン反復前投与および良環境飼育によって得られるストレス耐性に関する検討
審査担当専門委員	（主査）福島県立医科大学　教授　丹羽　真一
	東京大学　教授　飯野　正光
	大学評価・学位授与機構　教授　中原　一彦

審査の結果の要旨

本研究はストレス耐性のメカニズムを精神疾患治療の観点から検証したもので研究1と2からなっている。研究 1 ではストレス誘発性胃粘膜障害に対して、抗うつ薬などとして広く使用されている SSRI の一つであるパロキセチン(PRX)が与える効果を、ストレス耐性の観点から検討した。研究 2 ではストレス耐性の脳内機構を検証するために心的外傷後ストレス障害 (PTSD)モデル動物に対して、抗うつ、抗不安作用を持つ良環境飼育(EE)を与え、その効果を神経可塑性やシナプス形成に関係していると考えられるオートファジー過程の観点から検討した。

研究 1 の結果、8 日間および 22 日間 PRX 反復前投与は水浸拘束ストレスによる胃粘膜病変を有意に改善したが、PRX 単目前投与では差を認めなかった。ス トレス負荷により血清コルチコステロン の上昇が認められたが、PRX 反 復前投与では血清コルチコステロンの上昇を防ぐことはなかった。PRX 反復前投与はストレスによる不安と抑うつを予防した。

研究 2 の結果、2 週間の EE 実施 によって不安様行動の軽減と自発行動の減少、海馬 BDNF 発現の増加が認められた。PTSD 様行動では　EE によって回避・麻庫症状の改善を認めたが過覚醒症状の改善は認めなかった。EE によって海馬 BDNF および LC3-E 発現の増加が認められた。

研究 1 からはストレス誘発性胃粘膜病変が PRX 単回投与ではなく反復投与で改善を得たことから、胃粘膜保護効果は BDNF などによる神経保護作用を通じた脳の上位機構により調整されたものであると推察された。研究 2 からは、EE が PTSD 様行動に、部分的ではあるが効果があり、シナプス可塑性を もたらすオートファジー経路が活性化されていることが示され、オートファジー過程が神経可塑的にストレス耐性獲得に寄与している可能

性が示された。

本研究はSSRIの効果の基礎的機序の解明に資するものであり、またその効果が脳内における神経可塑的な機序による可能性があることを示した研究であって、博士（医学）を授与するにふさわしい研究であると判断された。