

論文の内容の要旨

1 目的

本研究はストレス耐性のメカニズムについて、精神疾患に対する治療法の観点から検証することを目的としたものである。うつ病治療に最も多く用いられている選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）は胃酸の増加と凝固能の低下という薬理作用から胃粘膜病変を増悪させる。研究1ではストレス誘発性胃粘膜障害に対して SSRI 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為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、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。

2 対象ならびに方法

- (1) 雄性 C57BL6J マウスを使用した。生理食塩水（Sal）もしくはパロキセチン（PRX）を反復あるいは単回前投与し、ストレス誘発性胃粘膜障害モデルである水浸拘束ストレスを加え、胃粘膜病変を評価した。また血清 corticosterone 濃度を測定した。また水浸拘束ストレス後に PRX 反復前投与による抗うつ、抗不安効果を得ているか確かめるために行動実験を行った。
- (2) 雄性 Wistar ラットを用いた。本実験で使用した2週間 EE のプロトコールが妥当であるか確認するために通常飼育（Con）群と EE 群で、動物モデル不安行動および探索活動の行動実験および海馬脳由来神経栄養因子（BDNF）発現を調べた。妥当性を検証した後にシャトルボックスを用いた PTSD モデルを用いて EE によるオートファジー過程を調べた。具体的には不可避フットショックストレスを加えた後に EE 群と Con 群に分け、PTSD 様行動を調べ、海馬 BDNF および LC3-II 発現をウェスタンブロットで確認した。

3 結果

- (1) 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 単回前投与では差を認めなかった。ストレス負荷により血清 corticosterone の上昇が認められたが、PRX 反復前投与では血清 corticosterone 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。
- (2) 2週間 EE 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・麻痺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-II 発現の増加が認められた。

4 考察

研究1からは、薬理作用上は胃粘膜病変に対して悪影響を与えられられる SSRI はス

ストレス誘発性胃粘膜病変を予防し、抗うつ、抗不安様効果とストレス耐性をもたらした。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た。神経新生のみでは行動変化をもたらさないことが報告されており、オートファジー過程がストレス耐性、神経可塑性に寄与していた可能性が示された。

5 結 論

研究 1) PRX 反復投与は、ストレス誘発性胃粘膜病変の発生を抑制した。動物モデル不安・抑うつ様行動も減少させた。これらは、ストレス耐性を獲得したこと示している。

研究 2) PTSD モデルにおいて、EE は、一部の PTSD 様行動を減少させた。海馬では BDNF 発現が上昇し、神経可塑性が増強したことを示唆した。また、LC3-II の発現が上昇し、オートファジーが活性化したことが示された。