HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | Is milnacipran a promising agent to suppress impulsive behavior? [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s) | 木村, 生 |
| Description | 配架番号：2082 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第11210号 |
| Issue Date | 2014-03-25 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/55827 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Iku_Kimura_review.pdf, 審査の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　木村　生

| | | |
|---|---|---|
| | 主査 | 教授　神谷　温之 |
| 審査担当者 | 副査 | 教授　吉岡　充弘 |
| | 副査 | 教授　渡邉　雅彦 |
| | 副査 | 教授　久住　一郎 |

## 学 位 論 文 題 名

Is milnacipran a promising agent to suppress impulsive behavior?
（ミルナシプランは有望な衝動性抑制薬であるか？）

異常な衝動性の亢進は様々な精神疾患患者においてしばしば併発する症状であり、特に気分障害患者が衝動性の亢進を伴うと自殺のリスクを高めることが指摘されていることから、申請者は抗うつ薬が衝動性抑制効果を持つか否かに着目し、衝動性抑制薬のスクリーニングを行ってきた。これまでに抗うつ薬の一つであるミルナシプランの急性投与が正常ラットの衝動的行動を減少させることを発見し、報告してきている。本学位論文ではミルナシプランの急性投与の衝動性抑制効果の作用メカニズムを明らかにすることと、ミルナシプラン慢性投与が衝動性亢進モデルラットに与える効果とそのメカニズムに迫ることを目的としたものである。

申請者はまず、ミルナシプランの急性投与による衝動性抑制作用の作用メカニズムについて検討した。ラットに衝動性の評価系である 3-選択反応時間課題の訓練を課し、学習完了後に内側前頭前野腹側部(vmPFC)にドパミン D1 受容体あるいは D2 受容体拮抗薬を微量注入し、ミルナシプランの衝動性抑制効果が拮抗されるかを検討した。D1 受容体拮抗薬を vmPFC に注入したことによってミルナシプランの衝動性抑制作用はほぼ完全に拮抗され、D2 受容体拮抗薬を用いた際にはそのような効果は得られなかった。この結果から、ミルナシプランの急性投与による衝動性抑制効果は vmPFC の D1 シグナリングの活性化を介していることが示唆された。

申請者は次に、ミルナシプランの慢性投与が衝動性亢進モデルラットに与える効果を検討した。衝動性亢進モデルラットは vmPFC を興奮性毒で破壊することによって作成された。ミルナシプランの 14 日間の慢性投与により、破壊群・非破壊群共に衝動性が抑制された。破壊群においては投薬中止後 7 日間まで衝動性抑制効果の持続が観察された。さらに、その作用メカニズムを追及するために行動実験完了後

の脳標本に、生化学的・組織学的・電気生理学的実験を施した。vmPFC の破壊処置によって、vmPFC では神経細胞数の減少、樹状突起の委縮、BDNF 蛋白量の減少、スパイン密度の減少、生成熟スパインの割合の減少、そして興奮性シグナリングの障害が認められた。ミルナシプランの慢性投与によって、このうち、BDNF 量の回復、スパイン密度の回復、成熟スパインの割合の正常化、興奮性シグナリングの回復が観察された。さらに vmPFC の興奮性シグナリングが衝動性の抑制に寄与していることが正常ラットを用いて示された。これらの結果から申請者は、ミルナシプランの慢性投与が衝動性亢進モデルラットに対して原因治療的効果を与えたメカニズムとして、BDNF 経路の活性化と興奮性入力の再構築が関与していることを示唆した。

審査に際し、副査の渡邉教授から、ミルナシプラン慢性投与による衝動性抑制効果の作用メカニズムに vmPFC のドパミン D1 受容体が関与しているかについて、ミルナシプラン慢性投与が BDNF シグナリングを活性化するメカニズムについて、vmPFC の興奮性神経投射が側坐核のドパミン遊離を抑制するとした仮説のメカニズムについて、そして、vmPFC のドパミントランスポーターの性質について質問がなされた。続いて、副査の久住教授から、vmPFC における BDNF の放出メカニズムについて、より potent な SNRI や SSRI の衝動性への効果について、そして、vmPFC 破壊ラットがどの精神疾患の病態モデルを想定しているのかについて質問がなされた。続いて主査より、3-選択反応時間課題以外のげっ歯類の衝動性評価系とヒトの衝動性評価系の紹介とそれらと比較して 3-選択反応時間課題が優れている点について、抗うつ薬による BDNF の上昇が幼若動物・成熟動物で差があるかどうかについて、そして、より病的な衝動性を評価するげっ歯類の評価系について質問が挙がった。最後に副査の吉岡教授より、ミルナシプランの側坐核ドパミン遊離への影響について、より衝動性の治療効率を上げるような治療方法の工夫について質問がなされた。これらに対して申請者は、自身の研究成果と過去の研究を引用し、概ね適切に回答した。

この研究は、ミルナシプランの衝動性抑制薬としての有用性を示唆するとともに、衝動性抑制薬の作用メカニズムを提唱し、衝動性関連疾患治療薬の開発に貢献するものである。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。