



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Postnatal stress exposure infers depressive-like behavior and morphological changes in rats [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Lyttle, Kerise Alecia
Description	配架番号 : 2175
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11693号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58724
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Lyttle_Kerise_Alecia_review.pdf, 審査の要旨



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 Lyttle Kerise Alecia

審査担当者	主査	教授	久住	一郎
	副査	教授	渡邊	雅彦
	副査	教授	神谷	温之
	副査	教授	吉岡	充弘

学位論文題名

Postnatal stress exposure infers depressive-like behavior and morphological changes in rats
(ラット幼若期ストレスはうつ様行動と形態学的変化を引き起こす)

幼若期はストレス脆弱性を示す時期である。多くの研究が幼若期の有害な経験によってうつ病発症率が上昇することを示してきた。幼若期の環境が成熟後の精神疾患に与える影響は中央実行系、辺縁系の形態学的変化を介して生じていると考えられる。縫線核セロトニン神経系は情動応答の制御に関与している。内側前頭前皮質(mPFC)に代表される中央実行系は情動行動制御を含む高次の認知機能・実行機能を制御していると考えられているため、特に興味深い。セロトニン神経系および前頭前皮質の異常がうつ病患者においてしばしば観察される。多くの臨床研究が幼若期に受けたストレスが脳の発達に悪影響を与える可能性を示唆してきたが、その因果関係は明らかでなく、詳細な形態学的分析もなされていない。生後3週齢のラットにおいて縫線核セロトニン神経系は発達の最終段階にあり、前頭前皮質も発達段階である。この重要な発達時期である生後3週齢にストレスを負荷する実験を実施した。特に、前頭前皮質第2, 3層は最後に成熟する層であり、皮質下の辺縁系からの入力进行处理の場所である。本研究では、所属研究室において確立されたラット幼若期ストレスモデルを用いて、幼若期ストレスがうつ様行動に与える影響を調べ、その神経メカニズムの解明を試みた。

縫線核トリプトファンヒドロキシラーゼ2 (TPH2) とグルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) のタンパク発現量および mPFC 第2, 3層の錐体細胞における神経棘突起密度に着目した。さらに、セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)のフルボキサミンを幼若期ストレス負荷ラットに投与し、幼若期ストレスによる行動障害および形態学的変化が回復する可能性を探った。

雄性 Wistar/ST ラットを実験に用いた。仔ラットは生後21日で離乳させ、集団飼育した(4-5匹/ケージ)。成熟後に運動活性とうつ様行動を測定する実験を行った。オープンフィールド試験は運動活性を見るための試験として実施した。うつ様行動は2日間の強制水泳試験によって測定した。強制水泳試験における行動分析は5秒間隔で実施した。行動指標は無動、水泳、ク

ライミングの3つである。無動を示す回数の増加をもってうつ様状態の表出とみなした。縫線核 TPH2, GAD 発現量はウェスタンブロット法によって測定した。mPFC の一部である infralimbic cortex と prelimbic cortex の 2/3 層の錐体細胞をゴルジ染色し、神経棘突起密度の分析に用いた。

成熟後の行動学的・形態学的解析によって、幼若期ストレス負荷がうつ様行動の増加、背側縫線核における TPH2 タンパク発現量の増加、infralimbic cortex 第 2, 3 層の錐体細胞における神経棘突起密度減少を引き起こすことが明らかとなった。一方で prelimbic cortex 第 2, 3 層の錐体細胞では神経棘突起密度減少が見られなかった。さらに、抗うつ薬であるフルボキサミンを連続投与することによって、上記のうつ様行動および神経棘突起密度は回復した。

この発表に対して審査員から以下の質問がなされた。フルボキサミンが神経棘突起密度を回復させたメカニズムや他の薬物治療の可能性、強制水泳試験における行動分析における水泳、クライミングの違いに関する点、また、ストレス負荷後の治療期間 window の存在や神経成長因子の関連性についての質問がなされた。申請者はいずれの質問に対しても、これまで得られた自己の実験データおよび先行研究の結果を交え、おおむね適切に回答した。

この研究成果は、幼若期のストレスが成熟期にいたる脳機能発達に悪影響を与えることを強く示唆するもので、審査員はその薬理学的治療方法の一端を明らかにした点を評価し、学位審査は終了した。

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十分な資格を有するものと判定した。