



Title	Biological basis of the anxiolytic-like effect of mirtazapine in the rat conditioned fear stress model [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	安, 燕
Description	配架番号 : 2131
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11649号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58779
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	An_Yan_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 安 燕

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

学位論文題名

Biological basis of the anxiolytic-like effect of mirtazapine in the rat conditioned fear stress model
(ラット恐怖条件付けモデルにおける mirtazapine の抗不安効果の生物学的基盤に関する研究)

シナプス前 $\alpha 2$ 自己受容体およびヘテロ受容体を阻害する mirtazapine (NaSSA:Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant) は、うつ病の他様々な不安障害の治療に有効であることが知られている。しかし、mirtazapine の抗不安効果の作用機序は十分に解明されていない。本研究では、mirtazapine の抗不安効果の作用機序を明らかにするために、mirtazapine をラットの正中縫線核、海馬、扁桃体に局所投与することにより、文脈的恐怖条件付けにおける mirtazapine の抗不安様効果の脳内作用部位を検討した。また、近年、臨床ならびに基礎的な研究により、炭酸リチウムがモノアミン系に影響を及ぼし、種々の抗うつ薬の抗うつ効果を増強することが示唆されてきた。しかし、mirtazapine とリチウムの併用による抗不安効果に関しては、臨床的報告はなく、基礎的な検討もこれまで行われたことがない。以上の研究背景から、mirtazapine にリチウムを併用することにより、mirtazapine 単独投与と比べてよりセロトニン神経伝達が促進され、その結果抗不安様効果が増強されるという仮説を立て、実験を行った。

Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いて、フットショックによる恐怖条件付け後にショック箱にラットを再曝露して、mirtazapine 急性全身投与による抗不安様効果をすくみ行動（不安の行動指標）を指標として検討した。フットショック負荷後 24 時間後に mirtazapine を全身投与し、30 分後にショック箱に再曝露し、すくみ行動（不安の指標）を測定した。フットショック負荷後 24 時間後あるいは 7 日後に mirtazapine を全身投与し、30 分後にショック箱に再曝露し、すくみ行動を測定した。フットショックを負荷した翌日、mirtazapine ($3 \mu\text{g}/\text{site}$)を正中縫線核、海馬、扁桃体に局所投与し、10 分後にショック箱に再曝露し、すくみ行動を測定した。フットショックを負荷した翌日、選択的 $\alpha 2$ 受容体遮断薬 atipamezole ($0.3 \mu\text{g}/\text{site}$)を正中縫線核に局所投与し、10 分後にショック箱に再曝露し、すくみ行動を測定した。

フットショックを負荷した後、炭酸リチウム含有飼料（0%, 0.05%, 0.2%）を7日間与えた。フットショックの7日後に mirtazapine を全身投与し（0, 10 mg/kg, ip）、30分後にショック箱に再曝露し、すくみ行動を測定した。

恐怖条件付けからショック箱への再曝露までの間隔が1日のとき、mirtazapine の急性全身投与はラットのすくみ行動を用量依存的に減少させた。さらに、正中縫線核への mirtazapine 局所投与は、すくみ行動を有意に減少させたが、海馬と扁桃体への局所投与は効果を示さなかった。正中縫線核への atipamezole 局所投与は、すくみ行動を有意に減少させた。ショック箱への再曝露までの間隔が7日のとき、mirtazapine の急性全身投与（10 mg/kg）はすくみ行動を有意に減少させなかった。一方、高用量の炭酸リチウム（0.2% Li₂CO₃）の亜慢性投与と mirtazapine の急性全身投与（10 mg/kg）の併用は、すくみ行動を有意に減少させたが、低用量の炭酸リチウム（0.05% Li₂CO₃）の亜慢性投与との併用は効果を示さなかった。高用量の炭酸リチウム（0.2% Li₂CO₃）の亜慢性投与は、正中縫線核への mirtazapine 局所投与のすくみ行動に対する効果を有意に増強したが、海馬と扁桃体への局所投与には影響を与えなかった。

本研究により mirtazapine の抗不安様効果が正中縫線核への作用を介していることが明らかとなった。また、リチウム亜慢性投与併用による mirtazapine の抗不安様効果増強作用がセロトニン神経伝達への作用を介していることが示唆された。

この発表に対して審査員から、正中縫線核における $\alpha 2$ 受容体の存在の可能性、脳内微量注入法の妥当性、リチウムとの併用による増強効果のメカニズム、ショック箱への再曝露までの間隔日数の違いによる反応性の相違機序、背側縫線核の関与の可能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結果および先行研究の結果を交え、おおむね適切に回答した。審査員は、mirtazapine の抗不安効果の作用機序を解明した点、さらにリチウムを併用することにより、mirtazapine 単独投与より抗不安様効果が増強されること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。