



Title	幼若期ストレスによって生じる成熟期ラットのうつ様行動に対するケタミンの効果とその神経基盤研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	相川, 勝洋
Description	配架番号 : 2435
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13421号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74301
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Katsuhiro_Aikawa_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 相 川 勝 洋

	主査	教授	神 谷 温 之
審査担当者	副査	教授	渡 邊 雅 彦
	副査	准教授	矢 部 一 郎
	副査	教授	野 口 昌 幸

学 位 論 文 題 名

幼若期ストレスによって生じる成熟期ラットのうつ様行動に対するケタミンの効果とその
神経基盤研究

(Studies about the effect of ketamine on the juvenile stress-induced depression-like
behavior and alteration of neural activity in adult rats)

近年新規抗うつ薬としてケタミンが注目されている。幼少期のストレスはストレスへの反応性および脆弱性を亢進させうつ病の発症に深く関わっているにも関わらず、これまでのケタミンの抗うつ効果に関する研究は、慢性ストレスを負荷した成熟動物を用いたものがほとんどであり、幼若期ストレスによって生じるうつ様変化に対するケタミンの効果を検討した研究はほとんどない。そこで本研究は、幼若期ストレスを負荷した成熟ラットを用い、惹起されたうつ様変化に対するケタミンの効果を行動学的、電気生理学的、形態学的に検証した。その結果、ケタミンは内側前頭前野 Prelimbic 領域第 V 層錐体細胞の先端樹状突起における興奮性入力を回復させることで、うつ様行動を減少させることが示された。このことは、ケタミンが幼少期の虐待に起因するうつ病に対して有効であることを示唆するものであった。

審査にあたり、まず副査の野口教授から、ケタミンが投与からわずか数時間で効果を発揮するメカニズムについて質問があり、申請者は過去の研究を引用し、シナプス後部の AMPA 型受容体サブユニットのタンパクの増加が数時間後には既に認められているため、AMPA 型受容体機能の増強が数時間後には生じており、興奮性入力が回復することによるものと考えられていると回答した。また、ラパマイシンがケタミンの抗うつ効果をブロックする機序に関して質問があり、申請者は mTORC1 を阻害することによる AMPA 型受容体の新生抑制であると回答した。次に副査の矢部准教授から、ケタミンが抗うつ効果を発揮する薬理作用について質問があり、申請者は単純な NMDA 型受容体の阻害によるものではなく、ケタミンの代謝物が mTOR を介して AMPA 型受容体の新生を促進することによるものであると考えられていると回答した。さらに、幼若期ストレスを負荷していない群において、ケタミンによって強制水泳試験の無動時間が逆に増加している点に関して質問があり、申請

者は神経伝達が正常な脳において、ケタミンにより興奮性伝達が増強したことで脳の恒常性が破綻し、逆にうつ様行動が増加した可能性がある旨を、過度なグルタミン酸入力が逆にうつ様行動を増加させるという先行研究を引用して回答した。次に副査の渡邊教授から、麻酔科として今回の結果をどう臨床に活用できると考えるかとの質問があり、申請者は、乳がんなどで抑うつ状態にある患者を選定し、麻酔中に抗うつ効果が得られる容量のケタミンを投与することで、術後の精神的な回復をサポートできる可能性があるとは回答した。さらに、先端樹状突起に選択的に変化が生じた原因について、神経線維の投射と絡めてどう考えるかとの質問があり、申請者は、先端樹状突起は視床からの入力を受けているため、おそらく視床に生じた変化が関係していると考えられるとは回答した。これに対して渡邊教授から、視床の髄板内角という部位は全皮質に投射し睡眠覚醒リズムの調節などを担っているため、ケタミンがこの部位に生じた変化を回復させたことを反映しているのではないかとのアドバイスを頂いた。次に主査の神谷教授から、内側前頭前野以外の抗うつ効果に関連している部位に関して質問があり、海馬がもう一つの重要なターゲットであると回答した。また、早期の先端樹状突起の変化について検討した先行研究が存在するのかという点に関して質問があり、申請者は現在のところ投与後数時間での spine の形態を検討した報告はないため、今後追加実験で検討する予定であると回答した。また、微小 EPSC を測定する際の閾値設定に関して質問があったため、5pA に設定したとは回答した。最後に再度野口教授から、ケタミンの抗うつ効果が NMDA 阻害作用ではない根拠について質問があり、申請者は、過去の研究で純粋な NMDA 型受容体阻害剤が抗うつ効果を発揮しないことが示されている点、さらに、仮に NMDA 受容体阻害作用であれば、ケタミンの抗うつ効果は容量依存性に増強されるはずであり、一定の容量でのみ抗うつ効果を発揮する事実と辻褄が合わないとは回答した。

この論文はこれまで評価されてこなかった幼若期ストレスによって惹起されたうつ様変化に対してケタミンが有効である可能性を多角的検証によって示した点において高く評価され、今後のうつ病治療の進歩に貢献することが期待される。

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十分な資格を有するものと判定した。