HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	不安、恐怖記憶におけるセロトニン5-HT2c受容体の役割に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	根深, 真央
Description	配架番号：2551
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14085号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78039
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mao_Nebuka_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　　根深　真央

審査担当者
主査　　教授　神谷　温之
副査　　教授　渡邉　雅彦
副査　　教授　大場　雄介
副査　　教授　木下　一郎

学 位 論 文 題 名

不安、恐怖記憶におけるセロトニン 5-HT_{2C} 受容体の役割に関する研究
(Studies on the roles of the serotonin 5-HT_{2C} receptor in anxiety and fear memory)

不安障害と心的外傷後ストレス障害は、現代における重要な社会問題であるが、これらに対する治療薬の効果は、不十分である。より効果的かつ安全な治療薬を開発するためには、不安と恐怖記憶に関わる神経基盤の解明が重要である。薬理学的研究から 5-HT_{2C} 受容体は自発運動活性、不安、恐怖記憶に関与していることが示唆されている。そこで本研究では、まず第一章として、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスの行動学的特徴を明らかとするために各種行動実験を行った。結果、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスでは特定の環境下においては不安水準が低いことを明らかとした。第二章では、光遺伝学的手法及び薬理学的手法を用いてどこの脳部位に存在する 5-HT_{2C} 受容体が抗不安効果に重要であるかを明らかにすることを試みた。腹側海馬の 5-HT 神経終末を光遺伝学的に活性化した結果、不安様行動が増加したことから、腹側海馬の 5-HT 遊離は、不安惹起に重要な役割を果たしていると考えられた。更に腹側海馬へ密な神経投射を送る正中縫線核の活性化による不安惹起作用が腹側海馬への 5-HT_{2C} 受容体拮抗薬投与で消失したことから、正中縫線核から腹側海馬に投射する 5-HT 神経の活性化が腹側海馬の 5-HT_{2C} 受容体を刺激することで不安が惹起されると結論づけた。

まず副査の渡邉教授から、zero maze 試験ではどのようにリスクアセスメント行動を解析しているかと、zero maze 試験ではリスクアセスメント行動に差が無いが、高架式十字迷路試験では差がある理由について質問があった。申請者は、zero maze 試験では、マウスがクローズド区画からオープン区画へ進入する際に前肢のみをオープン区画へと侵入させたのち、後肢を動かさずにクローズド区画へと戻った場合をリスクアセスメント行動としていることを説明した。更に、高架式十字迷路試験では中央区画にマウスが存在する時に、マウスは次にどこに行くかを 4 本のアームから 1 つの選択する必要があるが、zero maze 試験では前に進むか、或いは戻るかの 2 択であるため、選択肢が高架式十字迷路試験に比べて少ないため、結果としてリスクアセスメント行動が減ったのではないかと回答した。続けて渡邉教授から、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスの死亡率が高い理由について質問があった。申請者は、死亡理由については明確な結論は得られていないが、てんかん発作によるものでは無いかと考えらえており、先行研究においても成獣期での死亡率が高いことが示されていると回答した。次に、副査の大場教授より、5-HT_{2C} 受容体の基本的な脳内分布及びその役割について質問があった。申請者は 5-HT_{2C} 受容体は脈絡叢上皮、海馬、扁桃体、視床下部などに主に発現していること説明した。また、役割としては、摂食への関与が指摘されており、日本では未承認であるが、米国では既に 5-HT_{2C} 受容体作動薬が薬として承認され

ていることを回答した。次に、副査の木下教授より、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスの遺伝子操作方法について質問があった。申請者は、エクソン 3 と 4 の間に loxP 配列に挟まれた STOP 配列が挿入されていることにより、全身で 5-HT_{2C} 受容体が欠損していると回答した。続けて、5-HT_{2C} 受容体における不安を低くする作用の持続性について検討したかを問われた。申請者は、高架式十字迷路試験と zero maze 試験の測定時間は 5 分間であり、それ以上の測定時間では学習などの効果が含まれるため、不安だけを測定することは難しいので、持続性については今回の実験では結論が得られないと回答した。最後に主査の神谷教授より 5-HT_{2C} 受容体欠損マウスにセロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を投与する実験を行っているかとの質問があった。申請者は、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスに SSRI を投与する実験は本研究では行っていないが、もし投与した場合には、SSRI 投与初期に患者で見られるような不安症状を悪化させるような効果が見られない可能性や、より強い抗不安効果が得られる可能性を考えていると回答した。

この論文は、不安を制御する 5-HT 神経回路の一端を明らかにし、今後の不安障害や心的外傷後ストレス障害の治療の進歩に貢献することが期待される。審査委員一同は、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。