



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	衝動性抑制薬の探索と衝動性制御に関わる神経基盤の解明 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	笹森, 瞳
Description	配架番号 : 2609
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14490号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81859
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hitomi_Sasamori_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 笹森 瞳

主査 教授 神谷 温之
審査担当者 副査 教授 渡邊 雅彦
副査 教授 森本 裕二

学 位 論 文 題 名

衝動性抑制薬の探索と衝動性制御に関わる神経基盤の解明
(Development of Anti-impulsivity Drugs and
Elucidation of the Neural Mechanisms underlying Impulse Control)

本論文では、デュロキセチン、アトモキセチン、ブロナンセリンの衝動性抑制作用をラットに 3-選択反応時間課題を用いることで検証し、その作用機序を研究することで、衝動性に関する先行研究に基づいて立てられた衝動性抑制薬の探索戦略「側坐核の細胞外ドパミン濃度には影響を与えずに内側前頭前野の細胞外ドパミン濃度を上昇させる薬」が有望なものであることを示した。また、児童青年期マウスの衝動性の測定を可能にするために、かねてより成熟したマウスに用いられていた 3-選択反応時間課題の訓練過程を改良し、児童青年期マウスのための食餌制限方法を最適化した。その結果、児童青年期マウスの衝動性評価が可能になり、薬理学的妥当性も確認された。さらに、ヒトで観察されている衝動的行動の発達段階（週齢）による違いを、初めてマウスで検出することに成功した。

審査に当たり、まず副査の渡辺教授から、微小透析実験では「内側前頭前野」を、微小注入実験では「下辺縁皮質」を対象と記述した理由について質問があった。申請者は、微小透析法では 2 mm 程度のプローブ長が必要で内側前頭前野の腹側部と背側部を区別できなかったため「内側前頭前野」と記述したが、微小注入実験では区別して検討したため「下辺縁皮質」と記述したと回答した。また第 3 章でマウスを用いた理由について質問があり、ノックアウトマウスでの解析を視野に入れたためであると回答した。児童青年期マウスの衝動性評価のための食餌制限最適化の工夫についても質問があり、従来の方法では児童青年期の期間に訓練を完了できないため、訓練期間を短期化するための条件を検討したと回答した。またこの新規の方法を用いて児童青年期マウスでは成熟マウスより衝動性が亢進していることを初めて示すことができたとも説明した。副査の森本教授から ADHD モデルではなく正常ラットを使用した理由について質問があった。申請者は、今回はスクリーニングのために正常ラットを用いたが、将来的には内側前頭前野破壊による衝動性亢進を伴う ADHD モデルでの検討も必要であると回答した。また、既存の ADHD 治療薬に対するデュロキセチンの優位性について質問があり、本研究の結果からデュロキセチンが有効な衝動性抑制薬となりうると考えると回答した。最後に、主査の神谷教授から、本研究の 3-選択反応時間課題で検出した衝動性抑制効果を示す薬剤が、危険運転の防止や自殺リスクを低減する衝動性抑制薬として有効と考えられるかについて質問があった。申請者は、衝動性には熟慮性衝動性、衝動的行為、衝動的選択、危険行動などの分類があり、今後は他のモデルの衝動性を抑制する薬剤の探索も重要な課題となると回答した。

この論文は、衝動性の亢進は数々の問題を引き起こし、いくつかの精神疾患で衝動性の亢進を認めるにも関わらず、臨床で使用可能な衝動性抑制薬はいまだに少ないことの原因が、衝動性抑制薬を探索する上での明確な戦略がこれまでなかったことにあると考え、先行研究の精査に基づく戦略的な衝動性抑制薬の探索を行い、さらにその作用機序を明らかにすることで、戦略の妥当性の検証をおこなった点において高く評価された。また、これまでは技術的な限界から、ヒトの児童青年期に相当すると考えられる時期のマウス（児童青年期マウス）の衝動性を評価することは不可能であったが、妥当性の高い衝動性評価課題である 3-選択反応時間課題の訓練過程を改良し、食餌制限方法を最適化することで、この課題を児童青年期マウスで使用可能にした点でも高く評価された。今後は、今回の研究において動物で衝動性抑制効果を認めた薬の衝動性抑制薬としての臨床応用、そして児童青年期の衝動性制御に関する神経基盤の解明が期待される。

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。