

平成30年度 学位論文内容要旨

論文題目

〈邦文〉

幼若期の社会的ストレス負荷によるマウスの若年期における脳機能に関する研究

〈欧文〉

Study on Brain Functions in Adolescent Mice Exposed to Social Stress as Juveniles

名城大学大学院 薬学研究科 薬学専攻 博士課程

氏 名

長谷川 章

第1章 幼若期社会的敗北ストレス負荷による社会性行動障害におけるモノアミン作動性神経系の関与

青年期（12～20歳代前半）や成人期（20歳代後半～）における大うつ病性障害や不安障害などのストレス関連精神疾患を発症させるリスク因子の一つとして、心と体の成長過程（発達過程）である幼少期（1～12歳）の心理社会的ストレス（いじめ、虐待や暴力など）が挙げられる。臨床研究を集約したメタ解析において、青年期の精神疾患に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬による治療は十分な効果が得られていないことが報告されている。そのため、幼少期における心理社会的ストレスの解消やそれによって発症した青年期におけるストレス関連精神疾患に対する予防・治療法の開発は急務である。我々は、幼少期に相当する3週齢（幼若期）に社会的敗北ストレスを負荷したモデルマウスを作製し、成人期に相当する7週齢（成体期）まで持続する社会性障害（引きこもり）を再現している。ストレス関連精神疾患の病態・発症には、モノアミン作動性神経系が関与していることが示唆されているが、幼若期社会的敗北ストレス負荷によって発現する持続的な社会性行動障害におけるモノアミン作動性神経系の役割については未だ不明である。

第1章では、幼若期社会的敗北ストレス負荷マウスにおける青年期に相当する4～6週齢（若年期）の社会性行動障害にモノアミン作動性神経系が関与しているかどうか、既存の抗うつ薬が作用するかどうかを検討した。

ストレス負荷により若年期まで持続する社会性行動障害の発現には、脳内セロトニン作動性神経系とドパミン作動性神経系の機能低下が関与していることが見出された。幼若期社会的敗北ストレス負荷による若年期における社会性行動障害は、抗うつ薬である選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデシプラミンおよび選択的セロトニン再取り込み阻害薬のセルトラリンや抗精神病薬であるドパミン受容体部分作動薬のアリピプラゾールの単独投与では治療抵抗性を示した。一方、ストレス負荷による社会性行動障害は、臨床において治療抵抗性の大きい大うつ病性障害患者に対して用いられているセルトラリンとアリピプラゾールの連続併用投与により緩解された。

以上の結果から、幼若期社会的敗北ストレス負荷によるセロトニン作動性神経系およびドパミン作動性神経系の機能低下を伴う社会性行動障害は、使用した抗うつ薬や抗精神病薬の単剤では連続投与しても緩解されない、治療抵抗性を示すことが明らかとなった。幼少期における心理社会的ストレスに伴う青年期の治療に難渋しているストレス関連精神疾患の病態を理解する上で本モデルは有用であるものと思われる。その治療戦略としてセロトニン作動性神経とドパミン作動性神経の機能を亢進させる薬物の併用療法が有効であることが示唆された。

第2章 幼若期社会的敗北ストレス負荷による社会性行動障害におけるグルタミン酸受容体の関与

モノアミン作動性神経系に作用する抗うつ薬は、効果発現までに数週間から数か月の時間を要する。さらに、24歳までの大うつ病性患者に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬の使用は自殺のリスクを高めるとされており、アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）は幼少期および青年期の精神疾患に対して抗うつ薬の使用を注意するように警鐘を鳴らしている。したがって、モノアミン作動性神経系以外の新たな作用機序に基づく薬物の開発が求められている。近年、グルタミン酸受容体が気分障害の病態と治療抵抗性の大うつ病性障害や心的外傷後ストレス障害に対する即効性抗うつ作用の機序に関わっていることが見出されている。これらの研究成果から、グルタミン酸受容体は、ストレス関連精神疾患の新規治療標的として期待されている。しかし、幼若期社会的敗北ストレスによる社会性行動障害におけるグルタミン酸作動性神経系の役割は未だ不明である。

第2章では、幼若期社会的敗北ストレス負荷による若年期における社会性行動障害におけるグルタミン酸受容体に着目し、その関与を調べるため、社会性行動障害に対するケタミンの作用、および社会性行動障害の発現時におけるその発現変化を検討した。

非競合的N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体拮抗薬であるケタミンの急性投与により社会性行動障害は緩解され、その緩解作用は α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate（AMPA）受容体拮抗薬によって拮抗されることを見出した。また、社会性行動障害の発現にはNMDA受容体ではなく、AMPA受容体の活性化が関与していること、ケタミンは活性化されたAMPA受容体をさらに強く活性化することで社会性行動障害を緩解することが示唆された。

以上の結果から、幼少期における心理社会的ストレスに伴う青年期の抗うつ薬の単剤治療に抵抗性を示すストレス関連精神疾患の病態を理解する上で本モデルの有用性が再確認できた。また、その治療戦略としてNMDA受容体ではなく、AMPA受容体の機能を亢進する薬物がモノアミン作動性神経系に作用する薬物以上に期待される。