

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 小原 修幸

審査担当者 主査 教授 渡邊 雅彦
副査 教授 吉岡 充弘
副査 教授 本間 さと
副査 教授 神谷 温之
副査 教授 福田 諭

学位論文題名

マウス下丘神経細胞における選択的セロトニン再取り込み阻害薬の効果

本研究では SSRI の下丘に対する作用について検討することを目的として、下丘神経細胞からパッチクランプ法を用いて抑制性シナプス後電流 (sIPSC) の記録を行った。セロトニン ($10 \mu\text{M}$) の投与により記録開始 5 分後 (control) の GABA 作動性 sIPSC の頻度は投与前と比較しては有意に増加した ($2099 \pm 99\%$, $n=6$, $p<0.05$)。また、マレイン酸フルボキサミン (SSRI) $10 \mu\text{M}$ の投与開始から 5 分経過後の GABA 作動性 sIPSC の頻度は投与前と比較して統計学的に有意に増加した ($149 \pm 24\%$, $n=7$, $p<0.05$)。次に、グリシン作動性 sIPSC の振幅および頻度はセロトニン ($10 \mu\text{M}$) の投与により有意に増加した ($197 \pm 81\%$, $n=6$, $P<0.05$) が、GABA 作動性 sIPSC の頻度の変化と比較すると小さな効果であった。

以上より、下丘中心核神経細胞においては、セロトニンは GABA 作動性とグリシン作動性両者の sIPSC の頻度を増加させ、神経細胞の活動電位の発生に対して抑制的に作用することが示唆された。SSRI の薬理作用はシナプス間隙のセロトニン濃度を増加させることから、この結果は SSRI によりセロトニン濃度が増加することによるものであると推測される。

この発表に対し、次のような質疑応答がおこなわれた。

副査の吉岡教授からこの実験にマレイン酸フルボキサミンを用いた理由および動物の情動との関連性について、副査の本間教授からデータ毎に薬剤投与による作用に差が大きくなった原因について、副査の福田教授から中枢性難聴との関連性について、副査の神谷教授からこの SSRI の効果が急性効果であるか否かについて、主査の渡邊教授から興奮性シナプス入力への SSRI の効果についての質問があった。申請者はこれらの質問に対して一部不十分な点もあったが、文献的知識や自らの研究結果に基づいて概ね妥当な回答をなした。

審査委員からは、本論文が下丘における SSRI の作用をシナプス入力のレベルで詳細に研究した内容であり、今後の脳神経研究や耳鳴に対する今後の治療への一助になる報告であるとの評価がなされた。

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。