

(様式 17)

## 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	木村 生
	主査	教授	神谷 温之
審査担当者	副査	教授	吉岡 充弘
	副査	教授	渡邊 雅彦
	副査	教授	久住 一郎

### 学 位 論 文 題 名

Is milnacipran a promising agent to suppress impulsive behavior?

(ミルナシプランは有望な衝動性抑制薬であるか?)

本学位論文は、気分障害患者が衝動性の亢進を併発すると自殺のリスクが高まるという臨床知見から、抗うつ薬の一つであるミルナシプランが衝動性抑制効果を持つか、またその作用メカニズムに着目したものである。申請者はミルナシプランの急性投与が内側前頭前野腹側部(vmPFC)の D1 シグナリング活性化を介して正常ラットの衝動的行動を減少させることを発見した。また、ミルナシプランの慢性投与が vmPFC 破壊ラットの衝動性の亢進に対して原因治療法的効果を与えた背景に vmPFC の BDNF 経路活性と興奮性入力の回復が関与していることを示唆するデータを示した。

審査に際し、副査の渡邊教授から、ミルナシプラン慢性投与による衝動性抑制効果に vmPFC のドパミン D1 受容体が関与しているかについて、ミルナシプラン慢性投与による BDNF シグナリング活性化メカニズムについて、vmPFC の興奮性神経投射が側坐核のドパミン遊離を抑制するとした仮説のメカニズムについて、そして、vmPFC のドパミントランスポーターの性質について質問がなされた。続いて、副査の久住教授から、vmPFC における BDNF の保持細胞について、他の抗うつ薬の衝動性への効果について、そして、vmPFC 破壊ラットがどの精神疾患の病態モデルを想定しているのかについて質問がなされた。続いて主査より、3-選択反応時間課題以外のげっ歯類の衝動性評価系とヒトの衝動性評価系の紹介とそれらと比較して当該課題が優れている点について、抗うつ薬による BDNF の上昇が幼若動物・成熟動物で差があるかどうかについて、そして、より病的な衝動性を評価するげっ歯類の評価系について質問が挙げられた。最後に副査の吉岡教授より、ミルナシプランの側坐核ドパミン遊離への影響について、ミルナシプランの治療効率を上げるような治療方法について質問がなされた。これらに対して申請者は、自身の研究成果と過去の研究を引用し、概ね適切に回答した。この研究は、ミルナシプランの衝動性抑制薬としての有用性を示唆するとともに、衝動性抑制薬の作用メカニズムを提唱し、衝動性関連疾患治療薬の開発に貢献するものである。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。