

(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 安 燕

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

## 学位論文題名

Biological basis of the anxiolytic-like effect of mirtazapine in the rat conditioned fear stress model  
(ラット恐怖条件付けモデルにおける mirtazapine の抗不安効果の生物学的基盤に関する研究)

シナプス前  $\alpha 2$  自己受容体およびヘテロ受容体を阻害する mirtazapine は、うつ病の他様々な不安障害の治療に有効であることが知られている。しかし、抗不安効果の作用機序は十分に解明されていない。本研究では、mirtazapine の抗不安効果の作用機序を明らかにするために、ラットの正中縫線核、海馬、扁桃体に局所投与することにより、文脈的恐怖条件付けにおける mirtazapine の抗不安様効果の脳内作用部位を検討した。また、mirtazapine にリチウムを併用することにより、抗不安様効果が増強されるという仮説を立て、実験を行った。

Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いて、フットショックによる恐怖条件付け後にショック箱にラットを再曝露して、mirtazapine 投与による抗不安様効果をすくみ行動（不安の行動指標）を指標として検討した。mirtazapine の急性全身投与はラットのすくみ行動を用量依存的に減少させ、正中縫線核への mirtazapine 局所投与は、すくみ行動を有意に減少させたが、海馬と扁桃体への局所投与は効果を示さなかった。ショック箱への再曝露までの間隔が7日のとき、mirtazapine の急性全身投与はすくみ行動を有意に減少させなかった。炭酸リチウム (0.2% Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) の亜慢性投与と mirtazapine の急性全身投与 (10 mg/kg) の併用は、すくみ行動を有意に減少させた。本研究により mirtazapine の抗不安様効果が正中縫線核への作用を介していることが明らかとなった。また、リチウム亜慢性投与併用により、mirtazapine の抗不安様効果が増強されることが示された。

この発表に対して審査員からは、正中縫線核における  $\alpha 2$  受容体の存在の可能性、脳内微量注入法の妥当性、リチウムとの併用による増強効果のメカニズム、ショック箱への再曝露までの間隔日数の違いによる反応性の相違機序、背側縫線核の関与の可能性についての質問がなされた。申請者はいずれの質問に対しても、これまで得られた自己の実験結果および先行研究の結果を交え、おおむね適切に回答した。審査員は、mirtazapine の抗不安効果の作用機序を解明した点、さらにリチウムを併用することにより、mirtazapine 単独投与より抗不安様効果が増強されることを明らかにした点を評価し、学位審査は終了した。

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。