(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　Lyttle Kerise Alecia

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

学 位 論 文 題 名

Postnatal stress exposure infers depressive-like behavior and morphological changes in rats
（ラット幼若期ストレスはうつ様行動と形態学的変化を引き起こす）

生後 3 週齢のラットにおいて縫線核セロトニン神経系は発達の最終段階にあり、前頭前皮質も発達段階である。この重要な発達時期である生後 3 週齢にストレスを負荷する実験を実施した。特に、前頭前皮質第 2, 3 層は最後に成熟する層であり、皮質下の辺縁系からの入力を処理する場所である。本研究では、所属研究室において確立されたラット幼若期ストレスモデルを用いて、幼若期ストレスがうつ様行動に与える影響を調べ、その神経メカニズムの解明を試みた。

成熟後の行動学的・形態学的解析によって、幼若期ストレス負荷がうつ様行動の増加、背側縫線核における TPH2 タンパク発現量の増加、infralimbic cortex 第 2, 3 層の錐体細胞における神経棘突起密度減少を引き起こすことが明らかとなった。一方で prelimbic cortex 第 2, 3 層の錐体細胞では神経棘突起密度減少が見られなかった。さらに、抗うつ薬であるフルボキサミンを連続投与することによって、上記のうつ様行動および神経棘突起密度は回復した。

この発表に対して審査員から、フルボキサミンが神経棘突起密度を回復させたメカニズムや他の薬物治療の可能性、強制水泳試験における行動分析における水泳、クライミングの違いに関する点、また、ストレス負荷後の治療期間 window の存在や神経成長因子の関連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データおよび先行研究の結果を交え、おおむね適切に回答した。

この研究成果は、幼若期のストレスが成熟期にいたる脳機能発達に悪影響を与えることを強く示唆するもので、審査員はその薬理学的治療方法の一端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充分な資格を有するものと判定した。