

## 学位論文審査並びに最終試験結果報告書

大学院薬学研究科長 殿

主 査： 柳 川 芳 毅



副 査： 泉 剛



副 査： 飯 塚 健 治



副 査： 中 川 宏 治



このたび 進藤 つぐみ にかかわる学位論文審査並びに最終試験を行い下記の結果を得たので報告する。

## 記

## 1. 学位論文題目

脳の成熟過程に注目した精神疾患の発症機序に関する研究

## 2. 論文要旨 (別 添)

## 3. 学位論文審査の要旨

うつ病は気分障害の一つで、生涯罹患率は6%と高く、抑うつ、意欲低下、食欲低下、不眠、易疲労感、思考力低下、自殺企図などの症状を呈する。本邦におけるうつ病に関連した社会的損失は年間約3.1兆円と試算されるが、うつ病の発症メカニズムは依然として不明な点が多く、その解明は社会的ニーズが高いと言える。本研究では、うつ病の発症メカニズムに関する幾つかの興味深い発展性のある知見が得られている。

幼少期に多発する注意欠如・多動症 (ADHD) とうつ病との関連性が示唆されていることから、本研究では、ADHD モデル動物である SHRSP/Ezo ラットを用いた研究を行っている。各脳領域を解析した結果、SHRSP/Ezo の the medial prefrontal cortex (mPFC) において、D-serine 量および DL 比 (D-serine/D-serine + L-serine の比率) が低下し、D-amino acid oxidase (DAAO) の発現量が増加していることを見出した。一方、SHRSP/Ezo の mPFC への DAAO 阻害薬の局所投与により、DL 比の増加、自発運動量の減少、注意力の増加が認められた。すなわち、DAAO 阻害薬によって、DL 比および ADHD 様行動が回復することが示され、DAAO 阻害薬が ADHD の新規治療薬となり得ることが示唆された。

さらに本研究では、幼少期に受けた強いストレス体験と成長後のうつ病発症との関係に着目し、幼若期ストレスモデル動物を用いた研究を行っている。幼若期ストレスを原因とするうつ病モデルである 3wFS ラットの 10 週齢時における海馬の遺伝子解析を行い、Met が低下していることを見出した。次に、MET の下流に位置し、うつ病との関連が示されている Akt-mTOR/GSK-3 $\beta$  系の解析を行い、mTOR の複合体である mTORC2 および GSK-3 $\beta$  の活性化が亢進していることを見出した。これらのことから、3wFS ラットのうつ様行動の原因として、Met および Akt-mTOR/GSK-3 $\beta$  系のシグナル異常が考えられる。幼若期ストレス負荷 24 h 後のラットにおける遺伝子解析では、様々な遺伝子の発現変化が認められたが、それらは 10 週齢時のものとは全く異なり、この差異に着目した研究の発展性に期待がもてる。

本研究では、うつ病発症の内因的要因 (幼少期の精神疾患) と外因的要因 (幼少期の強いストレス) の 2 つの観点から研究を進めており、それぞれ興味深い知見が得られている。今後、これ

らの研究を発展させることにより独創性の高い成果が得られるものとする。

#### 4. 最終試験の要旨

博士論文発表会における発表内容、発表態度、質疑応答、さらに口頭試問における質疑応答も適切であったことから、博士（薬学）の学位取得に十分な能力を有するものとする。

以上の結果 進藤 つぐみ は博士（薬学）の学位を授与する資格の

ある

ものと判定する。

ない

以上