

論文審査の結果の要旨

Differential effects of neonatal SSRI treatments on hypoxia-induced behavioral changes in male and female offspring

SSRI の新生児期における投与は胎児期低酸素で惹起される行動異常に対して雌雄で異なる効果を示す

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野
研究生 永野 玲子
Neuroscience, 360 巻 95-105 頁, 2017 年掲載

妊娠中の感染やストレス、薬物暴露等によって変化する子宮内環境は、胎児の脳神経系の発達に影響を与えることが報告されている。妊娠終期における胎児の低酸素もそうした環境要因の 1 つであるが、低酸素が児の成長後に与える効果については不明な点が多い。本論文において申請者は、マウス妊娠終期に片側子宮動脈を一時的に結紮する低酸素負荷モデルを作製し、帝王切開にて出産した仔の成長後の行動学および生化学的検討を行うことで、子宮内低酸素が成長後に与える効果を、雌雄それぞれにおいて検討した。さらに、検出された変化を指標にして、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)による早期治療介入の可能性についても検討した。研究目的は明確で実験計画も適切である。研究は日本医科大学動物実験規程に則り日本医科大学動物実験委員会の承認の下に行っており、倫理的配慮もなされている。

行動解析の結果、低酸素群のオスでは強制水泳試験において無動時間の有意な延長がみられ、メスではプレパルス阻害試験において阻害の有意な低下がみられた。その他の行動試験においては有意な変化は観察されなかった。生化学的解析では、低酸素によってメスの海馬ドパミン量の有意な増加が認められた。出生後から離乳期までフルオキセチン、エスシタロプラムの 2 種類の SSRI をそれぞれ投与すると、メスでは両薬物処置で共に海馬ドパミン量が正常化し、行動異常も改善した。一方、オスではフルオキセチン処置でのみ行動の改善がみられた。

以上の結果を踏まえ、申請者は妊娠終期の低酸素環境が脳神経の正常発達に対し行動及び生化学レベルで影響を及ぼし、その作用機構は雌雄で異なること、SSRI による脳内アミン系を修飾することで早期治療介入の可能性が期待されることを考察した。得られた実験結果から考察は妥当である。

本研究は児の発達に与える環境要因としての子宮内低酸素について、適切な動物モデルを用いて行動学および生化学的解析によって明確な結果を示し、効果の雌雄差を明らかにした点で新規性がある。さらに SSRI による治療介入の可能性については、臨床応用に繋がる新規かつ興味深い知見であり、今後の治療薬開発の基盤となることが期待される。

第 2 次審査において、海馬でのドパミンの役割、SSRI 治療による性成熟への解剖学および生理学的影響、性差を示す行動変化とヒト精神疾患の発症性差との違い、運動機能障害の有無、薬物選択の根拠、本結果の臨床への応用、ヒトの妊娠期におけるイベントと本モデル系との時間的関連等に関して質問がなされたが、的確な回答が得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

以上の結果から、学位論文として十分価値あるものと認定した。