

氏 名 川 上 恭 弘

授与した学位 博 士
専攻分野の名称 医 学
学位授与番号 博乙第 4060 号
学位授与の日付 平成17年9月30日
学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第4条第2項該当)

学位論文題目 Effects of monoamine reuptake inhibitors on wet-dog shakes mediated by 5-HT_{2A} receptors in ACTH-treated rats

(ACTH処置ラットにおける5-HT_{2A}受容体を介したwet-dog shake 行動に対するモノアミン再取り込み阻害剤の影響)

論文審査委員 教授 西堀 正洋 教授 阿部 康二 助教授 大野 貴司

学位論文内容の要旨

視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系機能亢進モデルである副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 反復投与ラットを用いて、セロトニン 2A (5-HT_{2A}) 受容体機能に対する各種モノアミン再取り込み阻害薬 (イミプラミン・デシプラミン・マジンドール・フルボキサミン・ブプロピオン) の影響について検討した。5-HT_{2A} 受容体機能の評価には、5-HT_{2A} 受容体作用薬により誘発される wet-dog shake 行動を指標とした。本行動は、ACTH 反復投与により増強された。この 5-HT_{2A} 受容体機能亢進状態に対して、デシプラミンおよびマジンドールは抑制作用を示した。しかしながら、イミプラミン、フルボキサミンおよびブプロピオンは影響しなかった。本実験結果より、HPA 系の活性化による 5-HT_{2A} 受容体機能亢進状態の抑制にはノルアドレナリン神経系の活性化が重要であると考えられた。

論文審査結果の要旨

うつ病には、セロトニン、ノルアドレナリンおよびドパミンなどの脳内モノアミン神経機能の異常が関係していると考えられている。また、これら中枢神経系の異常に加え、視床下部—下垂体—副腎皮質 (HPA) 系の機能異常も関係していることが示唆されている。本研究は、5-HT_{2A} 受容体アゴニスト DOI 誘発性の wet-dog shakes が 5-HT_{2A} 受容体を介する行動であることを受容体特異的アンタゴニストを用いて明らかにし、さらに、ACTH 負荷動物 (5-HT_{2A} 受容体機能亢進モデル) における wet-dog shakes が、うつ病の臨床治療に用いられる三環系抗うつ薬、SSRI、ドパミンあるいはカテコールアミン再取り込み阻害薬でどのような影響をうけるかを検討した研究である。その結果、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデシプラミンおよびカテコールアミン再取り込み阻害薬であるマジンドールが ACTH 処置ラットの 5-HT_{2A} 受容体機能亢進状態を抑制することを明らかにした。このことは、5-HT_{2A} 受容体機能亢進の制御にノルアドレナリン神経系が重要であることを示唆する。DOI 誘発性の wet-dog shakes モデルを用いた本研究は、重要な知見を齎し、価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。