

2004年1月3日

人間科学研究科委員長 殿

山田祐子氏博士学位申請論文審査報告書

山田祐子氏学位申請論文につき、下記の審査委員会は人間科学研究科の委嘱をうけ審査してまいりましたが、2003年12月19日に審査を終了しましたので、ここにその結果をご報告いたします。

記

1. 申請者氏名 山田 祐子
2. 論文題目名 ストレス負荷時の行動調節におけるボンベシン様ペプチドの役割
3. 本論文の構成と要旨

本論文の構成（全5章）と要旨は以下の通りである。

本研究は遺伝子改変動物を用いたストレス性精神障害の治療法開発に向けた基礎研究のための新規動物モデルの構築と治療法の探索を目的としている。

第1章 序論：ストレス性精神障害研究における遺伝子改変マウスの適用

遺伝子改変マウスを用いたストレス研究の現状について行動学的視点から概観し、その有用性と問題点について議論をした。また、本研究の目的および構成について述べた。

第2章 ストレス性精神障害研究の新規モデル動物候補の選定

ストレス性精神障害の新規モデル実験系の構築のために、モデル動物候補の選定を行った。ストレス反応性は情動性と密接な関係があるので、情動性の変化を示す動物の利用が有効であると考えられる。そこで、多様な行動変化が報告されてきたボンベシン(BN)様ペプチド受容体欠損マウスにおける情動性の変化について、特に不安反応性の変化に注目して、明暗箱テスト(Light-dark box test)および高架式十字迷路テスト(Elevated plus maze test)を用いて検討した。

3系統のBN様ペプチド受容体欠損マウス(ガストリン放出ペプチド受容体(GRP-R)欠損マウス、ニューロメジンB受容体(NMB-R)欠損マウス、BN受容体サブタイプ3(BRS-3)欠損マウス)の中で、BRS-3欠損マウスとNMB-R欠損マウスにおいて不安反応性の変化が認められた。特に、NMB-R欠損マウスにおいて不安反応性の亢進を示唆する変化が認められたので、本研究では、NMB-R欠損マウスをモデル動物候補として、このマウスのストレス性行動異常について検討することとした。

第3章 NMB-R欠損マウスにおけるストレス性行動異常

NMB-R欠損マウスのストレス性行動変化について、母性行動課題（第1節）および認知学習課題（第2節）を用いて検討した。

まず第1節では、拘束ストレス負荷によってマウスの母性行動の発現が阻害され、達成度も低下すること、そしてNMB-R欠損マウスでは野生型マウスよりもストレス負荷の母性行動に対する効果が強く、またその効果の持続期間も長いことを明らかにした。

次に第2節では、拘束ストレス負荷によって、NMB-R欠損マウスの一試行受動的回避学習(One-trial passive avoidance learning)に重大な障害が生じること、そしてその障害がストレス負荷による自発活動性の亢進、不安反応性の低下や痛覚感受性の低下による二次的な障害ではないことを明らかにした。

これらの結果から、NMB/NMB-Rシステムの異常がストレス脆弱性の危険因子の一つであり、NMB-R欠損マウスがストレス性精神障害のモデル動物として有用であることを論じた。

第4章 BN様ペプチドによるストレス性精神障害治療効果に関する検討

第3章の諸実験から、BN関連分子であるNMB/NMB-Rがストレス反応調節に密接に関与していることが示された。そこで、第4章ではBN関連分子のストレス性精神障害治療への適用可能性について検討した。第1節では、GRPの外傷性記憶障害に対する効果について、一試行受動的回避学習テストによって検討し、GRPが窒息による外傷性記憶障害の改善効果を持つことを明らかにした。一試行受動的回避学習は情動記憶・外傷記憶のモデルとも考えられるので、第2節では、GRP-R/NMB-Rアンタゴニスト投与の効果について検討し、GRP-R/NMB-Rアンタゴニストが情動的記憶の固定を阻害することを明らかにした。これらの結果から、BN関連分子のPTSDなどの治療薬としての利用可能性について論じた。

第5章 総合的考察と展望

本研究の結果について総合的な議論を行った。第1節では、NMB/NMB-Rシステムによるストレス反応調節の生理学的メカニズムについて議論を行った。本研究における実験結果および他の諸研究から、NMB/NMB-Rシステムはセロトニン(5-HT)ニューロンを介して視床下部-下垂体-副腎(HPA)系を修飾することによってストレス反応を調節しているとするモデルを提唱した。第2節では、ストレス性精神障害の予防と治療における本研究の意義について考察を行った。新規モデル実験系の構築の観点から、NMB-R欠損マウスのストレス性精神障害モデル動物としての有効性と利用範囲について議論し、また、治療法の探索という観点から、BN様ペプチド関連分子によるストレス性精神障害の治療可能性について議論を行った。第3節では、今後のストレス性精神障害研究の方向性について、本研究で用いた遺伝子改変動物の行動解析を主軸とした方法論が有効であることを述べて本研究のまとめとした。




4. 本論文の意義と評価

本研究の意義と評価は以下のようにまとめることができる。まず、NMB-R欠損マウスがストレス負荷時に行動異常を示すことを明らかにしたことである。本研究から明らかにされたNMB-R欠損マウスにおけるストレス脆弱性は、NMB/NMB-Rシステムの異常がストレス脆弱性の危険因子の一つであることを示している。また同時に、NMB-R欠損がスト

レス性精神障害モデル動物として利用可能であることを示しており、新しいストレス性精神障害モデル実験系の構築という本研究の当初の目的が達成されたと言えよう。本研究の結果は、ストレス性精神障害の発症メカニズムの解明に留まらず、ストレス性精神障害の治療法開発に向けた基礎研究に寄与するものである。第二に、ボンベシン様ペプチドおよびその関連分子がストレス性精神障害の治療に適用可能であることを示したことである。本研究では、ボンベシン様ペプチドの一種であるGRPが窒息や新規ストレスなどによるある種の外傷的記憶障害に対して治療効果を持つこと、一方、ボンベシン様ペプチド受容体の拮抗薬が外傷記憶（すなわち嫌な経験の記憶）の固定を阻害する効果を持つことを明らかにした。これらの結果は、ボンベシンおよびその受容体がストレス性精神障害の新たな創薬ターゲットとなり得ることを示しており、ストレス性精神障害の治療法開発に寄与するものである。第三に、精神疾患モデル動物およびモデル実験系の開発に新たな方法論を提示していることである。本研究では、遺伝子改変マウスの行動解析とその結果を基にした行動薬理学的実験を組み合わせるという方法が用いられている。遺伝子改変動物における行動解析は近年きわめて盛んになっているが、行動解析を主軸とした研究はまだ少ない。精神疾患では行動異常を主たる症状の一つとするため、本研究で用いた研究方略はきわめて有効であり、今後の精神疾患モデル動物・実験系開発の一つの主要な方法論となると考えられる。なお、本研究の主要部分がすでに国際的に著明な雑誌に発表され、高く評価されていることを付言しておく。

以上の諸点から、遺伝子改変動物における行動解析と行動薬理学的研究を融合させた本研究は、基礎研究と応用研究を融合させた研究と位置付けることができ、人間科学的研究として高く評価できるものである。よって、博士（人間科学）の学位論文として価値あるものと認められる。

山田祐子氏博士学位申請論文審査委員会

主任審査委員	早稲田大学人間科学部	教授	理学博士（東京大学）	木村一郎	
副審査委員	早稲田大学人間科学部	教授	医学博士（順天堂大学）	山内兄人	
副審査委員	早稲田大学人間科学部	教授	医学博士（東京大学）	野村 忍	
副審査委員	国立精神・神経センター	神経研究所 疾病研究第四部 部長	医学博士（大阪大学）	和田圭司	