

氏名(生年月日)	マツキ ヒロユキ 松 木 秀 幸
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2285 号
学位授与の日付	平成 16 年 10 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Effects of age and gender on the expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat retrosplenial cortex following administration of dizocilpine (Dizocilpine 投与によって Rat の脳梁膨大後皮質に生じる脳由来神経栄養因子 mRNA の発現に対する年齢および性別の影響)
主論文公表誌	Neuropsychopharmacology 第 25 巻 第 2 号 258-266 頁 2001 年
論文審査委員	(主査) 教授 石郷岡 純 (副査) 教授 佐々木 宏, 宮崎 俊一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

統合失調症の組織・病態生理学において、グルタミン酸系神経伝達の変化が疾患と何らかの関連を有することを示唆する研究が報告されている。グルタミン酸系受容体のサブタイプである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体のイオンチャンネルの非競合的阻害剤が正常人に対して、幻覚妄想などの精神異常を発現させること、また症状が安定している慢性統合失調症の患者に対しては、同種の薬物が精神症状を悪化させることが知られている。

今回、非競合的 NMDA 受容体拮抗薬である Dizocilpine をラット脳に投与し、年齢・性別間の影響を検討することで、統合失調症における神経伝達の変容を明らかにすることを目的とした。

〔対象および方法〕

雌雄の Sprague-Dawley Rat (5 週齢, 12 週齢および 10 ヶ月齢) を対象とし、それらに Salin または Dizocilpine を経皮下にそれぞれ 1 回投与し、脳由来神経栄養因子 (BDNF) mRNA および熱ショック蛋白 70 (hsp-70) mRNA の脳梁膨大後皮質における発現の年齢と性別による影響を in situ hybridization 法を用いて検討した。結果は ANOVA 法を用いて統計的解析を行った。

〔結果〕

Salin 投与群では、ラットの脳梁膨大後皮質に BDNF mRNA および hsp-70 mRNA は発現しなかった。Dizocilpine 投与群では同部位において、BDNF mRNA および hsp-70 mRNA が用量依存的に明瞭な発現を示した。BDNF mRNA および hsp-70 mRNA の発現は、雄に比べて雌で感受性が高く、雌雄とも、12 週齢および 10 ヶ月齢で、5 週齢と比べて大きな発現を示した。

〔考察〕

BDNF mRNA および hsp-70 mRNA の発現は、Dizocilpine 因性神経毒性などの神経傷害に対する競合的反応あるいは栄養反応と考えられている。よって、Dizocilpine 投与によって脳梁膨大後皮質に生じる、BDNF mRNA および hsp-70 mRNA の発現の、年齢および性別による差異は、同部位における Dizocilpine 因性神経毒性に関連した差異を反映している可能性が示唆された。Dizocilpine 因性神経毒性が年齢・性別依存的に変化するとするこれまでの知見と、今回の結果が一致したことからこのような可能性が支持されるものと考えた。

〔結論〕

Dizocilpine 投与後に生じる、ラット脳梁膨大後皮質の BDNF mRNA および hsp-70 mRNA の発現の年齢および性差を確認した。さらにこれらの差異が、同部位における Dizocilpine 因性神経傷害の年齢および性別による差異

と関連している可能性を示した。これらの差異は、ヒトにおいて統合失調症発症との関連可能性が疑われる、脳内の神経伝達の変容との連関が示唆された。

論 文 審 査 の 要 旨

統合失調症では、グルタミン酸系神経伝達の変容と発症過程あるいは病態との間に何らかの関連を示唆する研究が報告されている。本研究はこのグルタミン酸仮説を基に、非競合的 NMDA 受容体拮抗薬 (+)-MK-801 (Dizocilpine) の神経傷害に対する年齢・性の効果をラット脳において検討することにより、統合失調症における神経伝達の変容に関わる要因を解明することを目的とした。

本研究では、Dizocilpine 投与後に生じる神経傷害のマーカーと考えられる、ラット脳梁膨大後皮質の BDNF mRNA および hsp-70 mRNA の発現に、性差および年齢依存性が存在することが見出された。本研究後にも、統合失調症患者における神経栄養因子の異常と、皮質辺縁系におけるグルタミン酸機能不全との関連を示唆する研究が報告されており、本研究の結果が支持されている。

本研究は、統合失調症のグルタミン酸仮説を発病の年齢依存性という観点から支持するものであり、学問的にも価値の高いものである。