

京都大学	博士（医科学）	氏名	田中昂平
論文題目	Prostaglandin E ₂ -Mediated Attenuation of Mesocortical Dopaminergic Pathway is Critical for Susceptibility to Repeated Social Defeat Stress in Mice. (プロスタグランジンE ₂ による中脳皮質ドパミン系路の抑制は、マウスにおいて繰り返し社会挫折ストレスへの感受性に重要である。)		
(論文内容の要旨) ストレスはうつ病などの精神疾患における重大なリスク因子である。げっ歯類を用いた検討から、内側前頭前皮質（mPFC）がストレス脆弱性の制御に重要な役割をもつことが示唆されているが、その分子メカニズムは未だ不明であった。プロスタグランジン（PG）E ₂ はアラキドン酸よりシクロオキシゲナーゼ（COX）とPGE合成酵素を介して産生される生理活性脂質であり、EP1、EP2、EP3、EP4 と呼ばれるG蛋白質共役受容体に結合して作用を発揮する。本研究では、マウスうつ病モデルである反復社会挫折ストレスモデルにおけるPGE ₂ -EP1 経路の関与とその作用機序を調べた。 このモデルでは、野生型C57BL/6 マウスを身体的に優位なICRマウスからの攻撃に 10 日間連続で暴露して、社会忌避行動や不安行動を誘導する。まず、反復社会挫折ストレスにより脳内のPGE ₂ 産生量が増加していることを確認した。さらにCOX-1 欠損マウスでは社会忌避行動の誘導が消失すること、COX-1 阻害薬投与によってもその効果が再現できることを示した。COX-1 は挫折ストレスの有無のよらずミクログリアに特異的に発現する。さらにミクログリア活性化マーカーであるIba-1 の免疫染色により、挫折ストレスによりミクログリアが活性化されることを示唆した。PGE受容体の関与を各種PGE受容体の遺伝子欠損マウスを反復挫折ストレスに供して検討したところ、EP1 欠損マウスにおいて社会忌避行動と不安行動の誘導が消失した。EP1 活性化がドパミン神経への抑制性シナプス入力を増強することが報告されていることから、情動行動に関与の深い腹側被蓋野（VTA）のドパミン神経活性化をc-Fosの発現を指標に解析した。その結果、野生型マウスでは、初回の挫折ストレスによりドパミン神経の強い活性化が確認され、10 日間の反復挫折ストレス暴露後にはドパミン神経の活性化が有意に減弱することを見出した。さらにドパミン投射領域におけるドパミン応答をドパミン放出と相関するドパミン代謝回転を指標に調べたところ、挫折ストレスによりmPFCにおけるドパミン応答が優位に惹起され、そのドパミン応答は10 日間の反復ストレス暴露により減弱した。このmPFCにおけるドパミン応答の減弱は社会忌避行動の誘導と正の相関を示すことから、社会忌避行動の惹起との関連が推測された。反復挫折ストレスによるVTAドパミン神経細胞の活性化やmPFCのドパミン応答の抑制はEP1 欠損マウスで消失することから、EP1 が反復挫折ストレスによる中脳皮質ドパミン系の抑制に必須であることが示唆された。EP1 欠損マウスの社会忌避行動の消失はドパミンD1 受容体阻害薬投与により野生型と同程度に正常化することから、EP1 欠損マウスの行動異常にドパミン系脱抑制が関与することが示唆された。さらにmPFCのド			

パミン神経終末を特異的に破壊し、EP1 による中脳皮質ドパミン系抑制を模倣したところ、初回の挫折ストレスによっても強い社会忌避行動が惹起された。以上のことから、PGE₂-EP1 系は中脳皮質ドパミン系の抑制を介して反復社会挫折ストレスに対する脆弱性を誘導することが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

ストレスはうつ病の発症に関わる環境因子の一つである。これまで小動物研究から内側前頭前皮質（mPFC）がストレスによる抑うつ行動の誘導に関与することが示唆されているが、その機構は不明である。近年、抗うつ薬の効果がプロスタグランジン（PG）合成酵素（COX）阻害薬との併用で増強すると報告され、うつ病でのPGの関与が推測されている。PGのうち、PGE₂は疾病時に脳内で産生され、EP1、EP2、EP3、EP4の4つの受容体を介して発熱や内分泌応答に働く。本研究では、マウス反復社会挫折ストレスをうつ病モデルとして用い、ストレスによる抑うつ行動の誘導でのPGE₂の役割を調べた。

まず、反復社会挫折ストレスにより脳内でPGE₂産生が亢進すること、COX-1やEP1欠損マウスで同ストレスにより誘導される社会忌避行動が消失することを見出した。他のEP受容体の関与は認めなかった。これまで、EP1はドパミン神経への抑制性入力を増強することが報告されている。そこでmPFCを含むドパミン投射領域でのドパミン代謝回転を野生型とEP1欠損マウスで解析した。その結果、反復社会挫折ストレス後に野生型マウスではmPFCでのドパミン応答が有意に減弱し、この減弱は社会忌避行動の誘導と相関すること、このドパミン応答減弱はEP1欠損マウスでは消失すること、反対に、ドパミン受容体阻害薬はEP1欠損マウスで社会忌避行動を誘導すること、野生型マウスのmPFCのドパミン神経終末の破壊により単回の社会挫折ストレスでも強い社会忌避行動が惹起されること、が明らかとなった。以上より、PGE₂-EP1経路が中脳皮質ドパミン系の抑制を介して反復ストレスへの脆弱性を誘導することが示唆された。

以上の研究はストレスによる抑うつ行動の誘導機構の解明に貢献し、神経科学の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成24年3月23日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降