

(続紙 1)

| | | | |
|--|---|----|-------|
| 京都大学 | 博士 (農 学) | 氏名 | 崎村 克也 |
| 論文題目 | Studies on mechanisms of depression and blunted circadian rhythm in Spontaneously Diabetic Torii (SDT) fatty rats (SDT fattyラットのうつ様行動障害および概日リズム障害に関する研究) | | |
| (論文内容の要旨) | | | |
| <p>わが国では糖尿病性精神疾患の患者が増加しているが、糖尿病性のうつ病および睡眠障害 (概日リズム障害) の新規治療法あるいは新規治療薬の開発のためには、動物モデルを用いたうつ様行動障害および概日リズム障害の解明に関する研究が急務である。本研究では、肥満2型糖尿病モデルSpontaneously Diabetic Torii (SDT) fattyラットを用いて、うつ様行動障害および概日リズム障害の病態を明らかにした。まず、うつ様行動障害および概日リズム障害に関連する行動異常について検討し、それらの行動障害に関連する血中マーカーおよび脳内マーカーの変化を調べた。次にうつ様行動障害および概日リズム障害の発症メカニズムを明らかにするために、各精神疾患に深く関与しているD-セリンに着目し、脳内におけるD-セリンの制御機構を調べた。</p> <p>第1章では、うつ病および睡眠障害などの精神疾患の病態および治療の現状と本研究の意義および目的を示した。</p> <p>第2章では、SDT fattyラットのうつ様の行動異常に着目し、うつ病患者で異常が報告されているストレス応答マーカーである血中コルチコステロン濃度および脳内神経伝達物質の発現量を調べた。SDT fattyラットの強制水泳試験ではプール内の無動時間が顕著に延長し、血中コルチコステロン濃度が増加したが、急性ストレス負荷試験およびデキサメタゾン抑制試験では血中コルチコステロン濃度は変わらなかった。また、SDT fattyラットの脳内神経伝達物質の発現ではうつ病患者の報告と同様に前頭前野でセロトニンが減少し、海馬でグルタミン酸およびγ-アミノ酪酸の発現量が増加した。以上の結果から、SDT fattyラットはうつ様の行動障害を示すことと、その障害には血中ストレスホルモンの増加および脳内神経伝達物質の異常が影響していることを明らかにした。</p> <p>第3章では、SDT fattyラットの概日リズム行動障害に着目し、代謝パラメータ (血中グルコース、トリグリセリドおよび総コレステロール濃度) と血中メラトニン濃度の日内変動を調べた。SDT fattyラットの自発運動量は明期に増加し、暗期に減少したが、代謝パラメータの日内変動は正常ラットと異なっていた。また、SDT fattyラットの血中メラトニン濃度は平坦化し、明確な日内変動リズムが認められなかった。以上の結果から、SDT fattyラットは概日リズム行動障害を示し、血中代謝パラメータおよびメラトニンの概日リズムに異常をきたしていることを明らかにした。</p> <p>第4章では、脳内のシナプスにおけるD-セリンの調節に及ぼすアラニン-セリン-システイントランスポーター1 (asc-1) の役割を、新規asc-1阻害薬 (ACPP) および既存阻害薬S-メチル-L-システイン (SMLC) を用いて調べた。ラット大脳皮質由来初代培養神経細胞などを用いたin vitro評価系では、SMLC投与はD-セリンの細胞内への</p> | | | |

取り込みを抑制し、細胞内からの排出を促進したが、ACPP投与はD-セリンの取り込みおよび排出をともに抑制した。ラットを用いたin vivo試験では、SMLC投与はラット海馬シナプスのD-セリン量を増加したが、ACPP投与はラット海馬シナプスのD-セリン量を減少した。以上の結果から、asc-1がシナプスにおけるD-セリンの供給に関与していることを明らかにした。

第5章では本研究の成果を総括し、SDT fattyラットのうつ様行動障害および概日リズム障害の病態の特徴と脳内シナプスのD-セリン制御に関するasc-1の役割を詳細に考察し、うつ様行動障害および概日リズム障害の病態解明に活用できる新知見を示した。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

糖尿病性精神疾患の患者が増加しているが、糖尿病性のうつ病および睡眠障害(概日リズム障害)の新規治療法の開発のためには、動物モデルを用いたうつ様行動障害および概日リズム障害の解明に関する研究が急務である。本論文は、肥満2型糖尿病モデルSpontaneously Diabetic Torii (SDT) fattyラットを用いて、うつ様行動障害および概日リズム障害の病態生理と脳内におけるD-セリンの役割を明らかにしたものであり、評価すべき点は以下のとおりである。

1. SDT fattyラットではストレス応答マーカーである血中コルチコステロン濃度の増加、脳の前頭前野におけるセロトニン量の低下および海馬におけるグルタミン酸およびγ-アミノ酪酸の増加が認められたことから、SDT fattyラットのうつ様行動障害には血中ストレスホルモンの増加および脳内神経伝達物質の異常が影響していることを明らかにした。
2. SDT fattyラットの血中の代謝パラメータの日内変動は正常ラットと異なることと、血中メラトニン濃度には明確な日内変動リズムが認められなかったことから、SDT fattyラットは血中代謝パラメータおよびメラトニンの概日リズムに異常をきたしていることを明らかにした。
3. 新規asc-1阻害薬投与はラット大脳皮質由来初代培養神経細胞ではD-セリンの取り込みと排出を抑制し、ラット海馬シナプスではD-セリン量を減少したことから、asc-1がシナプスにおけるD-セリンの供給に関与していることを明らかにした。

以上のように、本論文は肥満2型糖尿病モデルSDT fattyラットのうつ様行動障害および概日リズム障害の病態生理とasc-1を介した脳内D-セリンの調節機構を明らかにしたものであり、生体機構学、動物生理学、動物薬理学、実験動物学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成31年1月17日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士(農学)の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降(学位授与日から3ヶ月以内)