

氏名	HEIN MIN LATT
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5901 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Oxytocin inhibits corticosterone-induced apoptosis in primary hippocampal neurons (オキシトシンは初代海馬神経細胞におけるコルチコステロン誘導性アポトーシスを阻害する)
論文審査委員	教授 大塚文男    教授 小林勝弘    准教授 入部玄太郎

### 学位論文内容の要旨

Stress is an adaptive and coordinated response to endogenous or exogenous stressors that pose an unpleasant and aversive threat to an individual's homeostasis and wellbeing. Glucocorticoids, corticosterone (CORT) in rodents and cortisol in humans, are adrenal steroids which are released in response to stressful stimuli. Although they help individuals to cope with stress, their overexposure in animals has been implicated in hippocampal dysfunction and neuronal loss. Oxytocin (OT) plays an active role in adaptive stress-related responses and protects hippocampal synaptic plasticity and memory during stress. In this study, we showed that OT inhibits CORT-induced apoptosis in primary mouse hippocampal neurons. OT receptors (OTR) were expressed in primary mouse hippocampal neurons and glial cells. CORT induced apoptosis in hippocampal neurons but had no effect on apoptosis in glial cells. OT inhibited CORT-induced apoptosis in primary hippocampal neurons. OT was unable to protect primary hippocampal neurons prepared from OTRKO mice from CORT-induced apoptosis. These results indicate that OT has inhibitory effects on CORT-induced neuronal death in primary hippocampal neurons via acting on OTR. The findings suggest a therapeutic potential of OT in the treatment of stress-related disorders.

### 論文審査結果の要旨

本研究は、内因性および外因性ストレスに適合し、対応するための一つの機序として、オキシトシンの作用に着目して検討したものである。ストレス環境下では、グルココルチコイドが分泌されるが、グルココルチコイドの暴露により、脳内の海馬の機能異常やニューロンの減少がみられる。著者らは、オキシトシン作用が、ストレスにより誘導される海馬シナプスの器質的・機能的変化に対してどのように影響を与えるか、マウス初代海馬神経細胞を用いて *in vitro* で検討した。その結果として、オキシトシンの存在によりグルココルチコイドによる海馬ニューロンのアポトーシスが抑制され、この作用はオキシトシン受容体欠損モデルでは認められなかった。これらの結果より、オキシトシンはオキシトシン受容体を介してグルココルチコイドによる海馬ニューロン障害を抑制することが明らかとなり、オキシトシン投与がストレス関連疾患の治療にも繋がる可能性を示す重要なものとなった。以上を踏まえ、審査委員によって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。