

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (薬科学)	氏名	梶谷 直人
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
アストロサイトにおける抗うつ薬による 塩基性線維芽細胞増殖因子産生機構に関する薬理学的研究			
論文審査担当者			
主 査	教 授	小澤 孝一郎	
審査委員	教 授	兼松 隆	
審査委員	准教授	古武 弥一郎	
〔論文審査の要旨〕			
<p>うつ病の治療は抗うつ薬による薬物療法が主体ではあるが、既存の抗うつ薬では副作用がしばしばみられることや、治療効果発現までに時間を要する点が治療上問題となっている。従って、新たな治療薬の開発が望まれている。近年の臨床および基礎研究の知見から、抗うつ薬の新たな作用機序として神経栄養因子・成長因子の増加を介した脳神経系の可塑的な変化が注目されている。塩基性線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor 2: FGF2) は中枢神経系において神経の新生・維持に重要な役割を果たしている。近年、うつ病患者の死後脳において FGF2 の発現低下が報告された。また動物実験において、FGF2 をラットの脳室内に投与することで抗うつ効果がみられ、一方で抗うつ薬の効果が FGF 受容体阻害剤の脳室内への投与で抑制される報告もある。これらの知見から、FGF2 は抗うつ薬の効果発現に関与する因子の一つと考えられている。これまでに抗うつ薬を慢性投与することで脳内のアストロサイトや神経細胞で FGF2 が増加する報告はあるが、抗うつ薬がどのようにして脳内で FGF2 の発現を増加させるのかはよく分かっていない。そこで、アストロサイトおよび神経細胞に対して、FGF2 産生に与える影響について検討するため、それぞれの培養細胞系を作製し、抗うつ薬が与える影響について以下の検討を行った。</p> <p>ラット大脳皮質培養アストロサイトおよび大脳皮質培養神経細胞を用いて、三環系抗うつ薬 amitriptyline 処置に伴う、FGF2 mRNA 発現変化を real-time PCR 法を用いて検討し</p>			

た。アストロサイトにおいて、amitriptyline 処置後 24 時間をピークとする FGF2 mRNA の有意な発現増加がみられた。一方で、神経細胞では、amitriptyline 処置による FGF2 発現変化はみられなかった。従って、amitriptyline による FGF2 発現増加作用にはアストロサイトが重要な役割を果たす可能性が示唆された。次に、アストロサイトにおける FGF2 発現増加作用を調べるにあたって、noradrenaline や serotonin などのモノアミンの関与について検討を行った。その結果、noradrenaline 処置によって alpha1 及び beta アドレナリン受容体を介して FGF2 mRNA が増加することが明らかとなった。一方で、amitriptyline による FGF2 mRNA 発現増加作用はアドレナリン受容体拮抗薬では抑制されなかったことから amitriptyline は noradrenaline とは異なるメカニズムで FGF2 発現を誘導している可能性が示唆された。Amitriptyline 誘導性 FGF2 mRNA の発現はタンパク質合成阻害剤である cycloheximide の併用により有意に抑制されたことから、amitriptyline は何らかのタンパク質合成を介して FGF2 mRNA の発現を増加させる可能性が示唆された。そこで、新たに誘導されるタンパク質の候補として、FGF2 の発現を制御する転写因子を調べたところ、転写因子 early growth response 1 (EGR1) が amitriptyline によって誘導されることが明らかになった。さらに、EGR1 siRNA を導入し EGR1 をノックダウンしたところ、amitriptyline による FGF2 mRNA の増加が抑制された。従って、amitriptyline は EGR1 を介して FGF2 mRNA の発現を増加させる可能性が示唆された。Amitriptyline 誘導性 EGR1 および FGF2 mRNA 発現増加作用に対して、mitogen-activated protein kinase (MAPK) の関与について検討を行ったところ、MAPK/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase (MEK) 阻害剤である U0126 の併用で有意に抑制された。また、amitriptyline 処置で ERK1/2 リン酸化が増加することも確認した。従って、amitriptyline は ERK 依存的な EGR1 産生を介するシグナルを駆動させて FGF2 の発現を増加させる可能性が示唆された。さらに上流のシグナルメカニズムについて、阻害剤を用いた薬理的検討を行ったところ、amitriptyline 誘導性 FGF2 mRNA 増加までの一連のシグナル経路は matrix metalloproteinase (MMP) 阻害剤、FGFR 選択的阻害剤 SU5402、epidermal growth factor receptor (EGFR) 選択的阻害剤 AG1478 の併用でそれぞれ有意に抑制されることが明らかとなった。従って、amitriptyline は MMP, FGFR/EGFR, ERK を介して EGR1 産生につながるシグナルを駆動させ、FGF2 mRNA 発現を増加させる可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は薬理学を始め、薬学の発展に寄与するところが大きいものと高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（薬科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。