




論文審査の要旨	
学位申請者名 氏名	松嶋 ゆかり
論文題目	神経突起伸展に対する抗うつ薬の作用とsigma-1受容体の関与
論文審査担当名	主査 中西 博  審査委員 徳村 彰  審査委員 森本 金次郎 
論文の要旨	
<p>うつ病の発症は、神経伝達物質であるモノアミンが減少することで発症するという「モノアミン仮説」が提唱され、モノアミンの再取り込みの役割を担うトランスポーター阻害薬が開発されてきた。しかし、抗うつ病の臨床効果は投与してから数週間後にしか現れず、モノアミンの再取り込み阻害作用では説明がつかない。このことから抗うつ薬の新たな標的分子が探索されている。</p> <p>最近、細胞内小器官である小胞体に局在する sigma-1 受容体アゴニストに抗うつ効果があることが報告され、そのメカニズムは神経再生の促進であることが突き止められた。さらに、抗うつ薬の第一選択薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs) は sigma-1 受容体に親和性を示す。そこで本研究は「SSRIs が sigma-1 受容体を活性化し、神経再生を促進することで抗うつ効果を示す」という仮説を立て、実験的に解析した。神経再生の評価系として PC12 細胞における神経栄養因子 (NGF) 誘発性の神経突起伸展を用い、sigma-1 受容体に高親和性を示すフルボキサミンならびにセルトラリンを用い解析した。その結果、フルボキサミンは sigma-1 受容体アゴニストとして作用し、NGF 誘発性神経突起伸展作用を増大した。一方、セルトラリンはインバーサアゴニストとして作用し、神経突起伸展を抑制した (第 1 章ならびに第 2 章)。</p> <p>一方、合成グルココルチコイドであるデキサメタゾンの前処理により PC12 細胞における NGF 誘発性の神経突起伸展が抑制されることが知られている。そこで次に、このデキサメタゾンの突起伸展抑制作用に対するフルボキサミンの効果を解析した。その結果、フルボキサミンは sigma-1 受容体を介してデキサメタゾンによる突起伸展抑制ならびに突起伸展・細胞分化を司る細胞内シグナル伝達分子 (Akt ならびに ERK) の活性化レベルの抑制を有意に回復することが明らかとなった(第 3 章)。</p>	

論文審査の要旨

審査員より研究内容を反映した研究題目に変更するようとの意見があり、申請者より「神経突起伸展に対する抗うつ薬の作用と sigma-1 受容体の関与」に変更したいとの申し出があり、変更するに至った。本論文は、SSRIs の新たな共通標的分子として sigma-1 受容体に着目して解析を行い以下の知見を得た。

(1) PC12 細胞における NGF 誘発性の神経突起伸展反応を神経分化・新生の *in vitro* モデルとして用い、sigma-1 受容体アゴニストが突起伸展増強作用を示すことを明らかにした。さらに、フルボキサミンは sigma-1 受容体アゴニストとして突起伸展増強作用を示し、セルトラリンはインバースアゴニストとして突起伸展抑制作用を示すことを明らかにした。

(2) PC12 細胞におけるデキサメタゾン誘発性の突起伸展抑制反応をうつ病態の *in vitro* モデルとして用い、フルボキサミンが sigma-1 受容体を介してデキサメタゾン誘発性の突起伸展抑制に対して有意な回復作用を示すことを明らかにした。

以上、本論文はフルボキサミンとセルトラリンは SSRIs の新たな共通標的分子として注目されている sigma-1 受容体に対して異なった作用を示すことから、sigma-1 受容体に対するアゴニスト作用だけで全ての SSRIs の抗うつ効果は説明できないことを明らかにした。また、フルボキサミンとセルトラリンは異なるタイプの臨床症状に有効であることが報告されていることから、sigma-1 受容体に対する作用の違いが有効性を示す臨床症状が異なる要因となる可能性に言及している。このことから SSRIs の sigma-1 受容体に対する作用を明らかにすることは重要であり、本論文で用いられた PC12 細胞におけるデキサメタゾン誘発性の突起伸展抑制反応を用いた評価系は有用であると考えられる。さらに、本研究では sigma-1 受容体の標的分子特定の手がかりも得ており、学術的価値は高いと判断される。

なお、本論文については、査読付き英文学術論文 2 報が公表されている。以上より、博士(薬学)に相応しい内容であると審査員全員の一致で判断した。