恐怖記憶・消去に対するTrkB標的薬の性依存的効果

薬学専攻　薬物治療学研究室　　遠山　卓

【論文内容の要旨】

恐怖関連疾患のリスク因子である「性別」や「年齢」に着目して、恐怖関連疾患との関連性が示唆されている Tropomyosin-related kinase B receptor (TrkB)信号系に着目して行動薬理学的に検討した。つまり、成体期マウス（15 週齢）と思春期マウス(6 週齢)の恐怖記憶制御（「恐怖記憶の想起」と恐怖記憶を抑制するための記憶である「恐怖消去」の評価）における TrkB 活性化の関与を TrkB アゴニストである 7,8-dihydroxyflavone (7,8-DHF)やアンタゴニストである ANA-12 を用いて解析した。その結果、１）成体期では、7,8-DHF 投与によって、雄では「恐怖消去」のみを促進させるのに対して、雌では阻害した。２）成体期では、ANA-12 投与によって、予想通り雄では「恐怖消去」が阻害されたが、雌では影響がなかった。３）思春期では、7,8-DHF 投与によって、「恐怖記憶の想起」が抑制されたが、雌では恐怖記憶制御に影響がなかった。

以上、マウスにおける TrkB を介した恐怖記憶制御は、「恐怖消去」に性差があり、加えて、雄では「恐怖記憶の想起」に、雌では「恐怖消去」に週齢差があることを見出し、恐怖記憶制御における性差薬学研究に有用である。

【審査結果の要旨】

本結果は、女性に圧倒的に罹患率が高い恐怖関連疾患について、マウスを用いて、精神回路成熟化に関与する TrkB シグナル伝達に着目して行われた。そして、TrkB シグナルの関わりは「性別」や「年齢」によって異なることを初めて示唆したもので薬学的に有益である。本研究の発展は、恐怖関連疾患における薬物治療への貢献につながる。よって、博士（薬学）の学位を授与するに充分値すると認めた。

令和２年　３月
（主査）　渡邊 泰男
（副査）　石井 功
（副査）　伊東 進