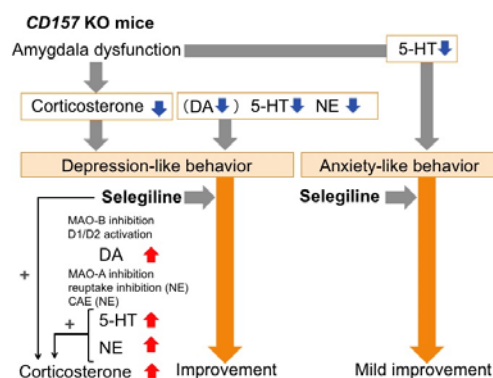


CD157/BST1 遺伝子欠損マウスのうつ様及び不安様行動に対するセレギリンの作用

申請者氏名 笠井智香

【論文内容の要旨】

パーキンソン病 (PD) は固縮や安静時振戦など運動症状を主症状とする進行性神経変性疾患であるが、認知・精神症状 (痴呆やうつなど) といった非運動症状も認められる。うつは PD 患者の QOL に最も影響を与えうるもので、その運動症状を悪化させることのない抗うつ薬が求められている。そこで、うつ様・不安様行動を示し PD との関連も示唆される CD157/BST1 遺伝子欠損 (CD157 KO) マウスを用いて既存の PD 治療薬の生理作用を調べることで、PD 患者向け抗うつ薬に関する有用情報を得ることを目指した。CD157 KO マウスには 5-HT・NE・DA 神経系の機能異常と扁桃体萎縮によるストレス負荷時の血漿コルチコステロン濃度の低下が認められ、それがうつ様・不安様行動の原因と考えられたが、PD 患者の運動・非運動症状の両方に処方される MAO-B 阻害薬のセレギリンは (プラミペキソールなど DA アゴニストと異なり)、それら神経系の機能異常を改善するとともに別ルートを介し血漿コルチコステロン濃度を上昇させ抗うつに働く可能性が示唆された。また、セレギリンはモノアミン濃度に影響を与えず不安様行動の改善傾向も示した。以上の知見はセレギリンの有効性を示すと共に、運動・非運動症状両方に効果のある新薬の開発への貢献が期待される。



【審査結果の要旨】

CD157 KO マウスのうつ・不安様行動に対するセレギリンの新しい薬理作用の発見、また血漿コルチゾール濃度異常の改善による PD 治療の提案は、PD の非運動症状の治療を進展させる上で重要な知見である。申請者は、学位審査過程において複数審査委員から多くの指摘と指導を受け、それを受けて平成 30 年 7 月 21 日の博士論文発表会に臨み、さらに追加指導を受けた後、最終博士論文を提出するに至った。そこで博士(薬学)の学位を授与するにふさわしい学力を備えていると最終判断した。

平成 30 年 9 月

(主査) 石井 功

(副査) 水谷 顕洋

(副査) 渡邊 泰男