

学位論文審査結果の要旨

氏 名	蘇 静
審 査 委 員	主査 石井 榮一 副査 満田 憲昭 副査 永井 将弘 副査 杉田 敦郎 副査 越智 博文

論 文 名 強制遊泳実験のテスト再テストパラダイムは雌マウスでは抗うつ薬効果の予測に妥当性が不十分である：不動時間の延長に対するアセチルコリンおよびシグマ受容体の関与
審査結果の要旨

学位論文の要旨

強制遊泳実験 (FST) は抗うつ作用の簡便なスクリーニング法として広く用いられている。本研究では雌マウスを用いて FST を 2 回試行し、2 回目の不動時間が 1 回目で経験した記憶に基づくかどうかを検証した。また単回 FST と 2 回 FST におけるマウスの不動時間の相違についての可能なメカニズムを検証した。

その結果、①2 回目の FST での不動時間が 1 回目の FST 前経験により有意に延長した、②アセチルコリン受容体 antagonist である scopolamine の 2 回目 FST の 30 分前投与は不動時間を有意に回復したが、 $\sigma 1$ 受容体 agonist の (+)-pentazocine は影響がなかった、③抗うつ薬である imipramine と paroxetine は単回 FST の不動時間を短縮したが 2 回目の延長した不動時間への影響はなかった。

以上より、2 回 FST で延長した不動時間にはアセチルコリン受容体と $\sigma 1$ 受容体が関与していると考えられた。本雌マウスを用いた 2 回 FST の実験方法は、抗うつ作用のスクリーニング法としての利用には適していないと考えられた。

審査結果の要旨

本論文の公開審査会は平成 25 年 2 月 19 日に開催された。

申請者は、本研究の背景や、Single FST法とDouble FST法について説明したのち、

今回の研究内容について発表した。その後審査委員より、以下のような論文内容のみならずその関連領域を含めた幅広い内容に関する以下のような質問があった。

1. 雄、雌マウスでの結果に差がないのか
2. アルツハイマー型認知症治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬でも同様の結果が得られると考えられるか
3. Scopolamine は記憶の過程にどう影響すると考えられるか、
4. 1 回目 FST の前に Ach 受容体の agonist を投与する実験系が必要ではないか
5. 論文タイトルが実験結果を反映しているかどうか
6. FST を 1 回ではなく 2 回行う理由は何か
7. Tandospirone がなぜ効果がなかったのか
8. 各レセプターを介する薬剤の作用機序はどうなっているのか
9. 抗うつ薬の投与により Single FST における不動時間の短縮が見られているが、これは抗うつ効果を反映していると考えべきなのか、それとも記憶力を反映していると考えべきなのか
10. 雌のマウスを使用する利点は何か

申請者は各質問に対して明確に応答し、学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

以上より、本審査委員会は全員一致して本論文を高く評価し、博士(医学)の学位に値すると判断した。