

都 剛太郎 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Identification of the antidepressant effect of electroconvulsive stimulation-related genes in hippocampal astrocyte

(海馬アストロサイトにおける電気けいれん刺激関連遺伝子の抗うつ効果の同定)

電気けいれん療法 (ECT) は薬物療法に比べ、優れた有効性と即効性を有しており、治療抵抗性の精神疾患に用いられることが多い。しかし、ECT の作用機序は依然不明な点が多く存在している。また先行研究では、アストロサイトがうつ病の病態に関与しているという報告がある。そこで本研究では、うつ病の一般的なモデルマウスであるコルチコステロン (CORT) 投与マウスに対して、電気けいれん刺激 (ECS) を与える ECT のモデルマウスを確立し、以下のような様々な解析を行った。

7 週齢の雄 C57BL/6J マウスに 35 µg/mL の CORT を 6 週間、自由飲水により投与した。CORT 投与 4 週間後から ECS を週 3 回、2 週間実施した。うつ病様行動は Sucrose preference test (SPT) および Novelty suppressed feeding test (NSFT) で評価した。ECS 終了後にモデルマウスの脳から、Fluorescence activated cell sorter (FACS) を使用して海馬アストロサイトのみを単離した後、RNA シーケンスによる解析を行った。

CORT 慢性投与により、血中 CORT 濃度の上昇、および、SPT や NSFT においてうつ病様行動を確認した。ECS を 2 週間実施することによりうつ病様行動が回復した。海馬から単離したアストロサイトから RNA-seq 解析をした結果、うつ病モデルで変化した遺伝子群の中で、ECS で回復した遺伝子として、SGK1 が検出された。

以上の結果から、申請者は、うつ病モデルマウスに ECS を与えるモデルが、ECT の動物モデルとして妥当であると結論づけた。さらに、ECS によるうつ病様症状の回復には、海馬アストロサイトの SGK1 が関与する可能性があるという結論づけた。

審査では、ヒトにおける ECT 効果のメカニズム、アストロサイト単離などの実験手技、モデル動物の妥当性、ECS でアストロサイト細胞数が増加する分子メカニズム、うつ病発症の病態仮説、今後の研究の展開などについての質疑がなされ、申請者より概ね適切な回答がなされた。

本研究は、うつ病モデルマウスに対して電気けいれん刺激が有効であることを示し、また同刺激が海馬のアストロサイトの細胞数を増加させ、さらに ECS によるうつ病様症状の回復には海馬アストロサイトの SGK1 が関与する可能性を示したものである。本研究は、今後、臨床における電気けいれん療法の発展に繋がることから、医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一仁