




論文審査及び最終試験又は学力確認の結果の要旨

①・乙	氏名	三浦 章子	
学位論文名	Normalizing hyperactivity of the Gunn rat with bilirubin-induced neurological disorders via ketanserin.		
学位論文審査委員	主査	藤谷 昌司	
	副査	金崎 啓造	
	副査	鞆嶋 有紀	

論文審査の結果の要旨

新生児期のビリルビン代謝異常によって起こる新生児黄疸は、核黄疸に至らない場合であっても、のちに精神障害を引き起こす可能性がある。近年、この精神障害は Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction (BIND) という疾患概念で認識されるようになったが、その詳細な病態機序は未解明である。Gunn rat は BIND のモデル動物として確立されており、今回 Gunn Rat における行動異常中でも「多動」に着目し解析を行った。

申請者らの先行研究により、多動の原因としてセロトニン伝達異常が示唆されていた。そこで、選択的セロトニン 2A 受容体アンタゴニストであるケタンセリンを Gunn rat に投与し、行動を観察したところ、多動が有意に改善した。次に、脳内セロトニン濃度とその代謝産物を測定したところ、前頭葉で有意に上昇が認められた。さらに、セロトニン作動性神経の起始核である縫線核において、セロトニン合成酵素 tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) 蛋白の発現量を解析したところ、有意に増加を認めた。これらの結果から、Gunn rat の多動の一因として前頭葉におけるセロトニン過剰伝達が明らかとなり、ケタンセリンはこの神経伝達を抑制することで、多動を抑制すると考えられた。これらの知見は今後臨床応用も期待できる成果であり、学術的価値が高いものとする。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction (BIND) のモデル動物である Gunn rat の多動の表現型が選択的セロトニン 2A 受容体アンタゴニストであるケタンセリンで抑制できることを見いだした。組織学的解析などにより、前頭葉に投射するセロトニン作動性神経回路の過剰な活性化が原因と考えられた。発表会での受け答えや背景知識も十分であり、博士の学位を授与するに値すると判断した。(主査：藤谷 昌司)

申請者は、BIND モデル動物である Gunn rat における多動の表現型がセロトニン伝達異常に起因する可能性を示唆した先行研究を受けて、ケタンセリン(選択的セロトニン 2A 受容体アンタゴニスト)を用いた介入を行い、Gunn rat におけるセロトニン作動性神経回路の過剰な活性化とその病態的意義を解明した。セロトニン代謝、疾病などに対する背景知識も豊富であり、博士の学位を授与するに値する。(副査：金崎 啓造)

最終試験では、研究の内容、方法、結果の詳細、考察についてわかりやすく端的に述べられており、ケタンセリンの有効性、多動の一因が前頭葉におけるセロトニン過剰伝達であることがよく理解できた。Future direction では新たな治療法の開発ももちろん、黄疸と多動の関連について、臨床的な情報を基に日本での臨床研究が必要と個人的には考える。本件研究の更なる追及、発展を期待している。(副査：鞆嶋 有紀)

(備考) 要旨は、それぞれ 400 字程度とする。