

## 学位論文題名

Fluvoxamine 単回および連続投与による  
ラット大脳皮質-辺縁系回路のシナプス特性変化

## 学位論文内容の要旨

辺縁系を構成する海馬や扁桃体といった領域と大脳皮質、特に前頭前野領域は相互に神経線維を投射しており、ヒトをはじめとする動物の認知機能や情動表出に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。気分障害や不安障害といった神経精神疾患において大脳皮質-辺縁系回路の異常、特に大脳皮質の機能低下また辺縁系の機能亢進が多くの研究で報告されている。近年、気分障害や不安障害の治療に対する第一選択薬として選択的セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs) が用いられているが、薬物の効果発現には 2-4 週間の長期投与が必要であり、その作用機序には未だ不明な点が多く残されているのが現状である。本研究では SSRIs の薬物作用機序追究を目的とし、SSRIs の一つである fluvoxamine を用いて大脳皮質-辺縁系回路のシナプス特性に対する影響を電気生理学的観点から検証した。

実験には 9-14 週齢の Wistar 系雄性ラット (体重 280-370 g) を用いた。まず“辺縁系-大脳皮質経路”，すなわち海馬-内側前頭前野経路に着目し、fluvoxamine を用いて単回投与 (10 and 30 mg/kg, i.p.) および連続投与 (30 mg/kg, i.p. after 30 mg/kg, p.o. x 21 days) によるシナプス伝達効率と可塑性の変化について検討を行った。ラットにハロセン吸入麻酔を施行し、刺激電極を海馬 CA1/subicular 領域に、記録電極を内側前頭前野の prelimbic 領域に挿入し、誘発電位を記録した。Fluvoxamine 単回投与により海馬-内側前頭前野経路のシナプス伝達効率は用量依存的に増強し、その変化は少なくとも 4 時間以上持続した。このことから 5-HT 神経系が海馬-内側前頭前野経路におけるシナプス伝達の調節に関与していることが示唆される。また fluvoxamine の連続投与により同様にシナプス伝達効率の増強が観察されたが、単回投与群との間に差は認められなかった。一方、記憶学習の電気生理学的基盤と考えられている長期増強現象 (long-term potentiation: LTP) についても検討を行ったところ、fluvoxamine 連続投与により単回投与群に比較して有意な増強が観察された。動物実験およびヒトにおける臨床的な実験から海馬-内側前頭前野経路が連合学習機能に関与していること、また気分障害患者において大脳皮質前頭前野機能の低下とそれに伴う認知機能の障害、さらに SSRI の長期投与によってこれらの機能低下および

認知機能障害が改善することが報告されている。以上の報告と本研究の結果から、**fluvoxamine** による海馬-内側前頭前野経路の LTP 増強と大脳皮質前頭前野の機能低下回復が薬物効果発現に関連していることが示唆された。

次に“大脳皮質-辺縁系経路”，すなわち内側前頭前野-扁桃体経路に焦点をあて、シナプス特性変化を指標に前述と同様 **fluvoxamine** 単回投与ならびに連続投与の影響について検討を行った。ラットをハロセン麻酔下にて、刺激電極を内側前頭前野の prelimbic および infralimbic 領域に、記録電極を扁桃体基底外側核群に挿入した。**Fluvoxamine** 単回投与により内側前頭前野-扁桃体経路においても用量依存的なシナプス伝達効率の増強が認められた。このことは 5-HT 神経系が“辺縁系-大脳皮質経路”のみならず“大脳皮質-辺縁系経路”においてもシナプス伝達調節に関与していることを示唆している。この単回投与で観察されたシナプス伝達効率の増強は **fluvoxamine** の連続投与により有意に抑制された。さらにシナプス可塑性に関して、LTP を指標とした長期的シナプス可塑性ならびに **paired-pulse facilitation** を指標とした短期的シナプス可塑性について連続投与の影響を検討した。内側前頭前野-扁桃体経路の LTP については **fluvoxamine** 単回投与群と連続投与群との間に差は認められなかった。しかしながら、短期的シナプス可塑性に関しては **fluvoxamine** 連続投与により対照群に比べ有意な抑制が観察された。短期的シナプス可塑性は情報処理の過程、特に興奮性シナプス伝達に関して重要な役割を果たしていることが示されている。このことから、内側前頭前野-扁桃体経路において認められたシナプス伝達効率および短期的シナプス可塑性の抑制は、**fluvoxamine** 連続投与による興奮性シナプス伝達の抑制的な調節を反映していると推察された。

本研究により、大脳皮質-辺縁系回路において 5-HT 神経系によるシナプス伝達調節機構が存在することが明らかとなった。さらに **fluvoxamine** 連続投与により“大脳皮質-辺縁系”，“辺縁系-大脳皮質”のそれぞれの経路において異なったシナプス特性変化が生じることが判明した。また、これらの両経路におけるシナプス特性変化の差異が **fluvoxamine** の薬物効果発現に関与している可能性が示唆された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 吉 岡 充 弘

副 査 教 授 本 間 研 一

副 査 教 授 渡 邊 雅 彦

学 位 論 文 題 名

## Fluvoxamine 単回および連続投与による ラット大脳皮質－辺縁系回路のシナプス特性変化

辺縁系を構成する海馬や扁桃体と大脳皮質前頭前野は相互に神経線維を投射しており、ヒトをはじめとする動物の認知機能や情動表出に重要な役割を果たしている。気分障害や不安障害といった神経精神疾患において大脳皮質－辺縁系回路の異常、特に大脳皮質の機能低下また扁桃体の機能亢進が数多く報告されている。近年、気分障害や不安障害の治療に対する第一選択薬として選択的セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs) が用いられているが、薬物の効果発現には数週間の長期投与が必要であり、その作用機序には未だ不明な点が多く残されている。本研究では SSRIs の薬物作用機序追究を目的とし、SSRIs の一つである fluvoxamine (FLV) を用いて大脳皮質－辺縁系回路のシナプス特性に対する影響を電気生理学的観点から検証した。

実験には 9-14 週齢の Wistar 系雄性ラットを用いた。まず“辺縁系－大脳皮質経路”，すなわち海馬－内側前頭前野経路に着目し、FLV 単回および連続投与によるシナプス特性変化について検討を行った。ラットをハロセン麻酔下にて、刺激電極を海馬 CA1/subicular 領域に、記録電極を内側前頭前野領域に挿入し、誘発電位を記録した。FLV 単回投与により海馬－内側前頭前野経路のシナプス伝達効率は用量依存的に増強した。このことから 5-HT 神経系が海馬－内側前頭前野経路におけるシナプス伝達調節に関与していることが示唆された。さらに記憶学習の電気生理学的基盤と考えられている長期増強現象 (long-term potentiation: LTP) について検討を行ったところ、FLV 連続投与により単回投与群に比較して有意な増強が観察された。動物実験およびヒトにおける臨床研究から海馬－内側前頭前野経路が学習機能に関与していることが明らかとなっている。また気分障害患者において大脳皮質前頭前野機能の低下が認められており、SSRI の長期投与によってこの機能低下が改善することが報告されている。これらの報告と本研究の結果から、FLV 連続投与による海馬－内側前頭前野経路の LTP 増強と大脳皮質前頭前野の機能低下回復が薬物効果発現に関連していることが示唆された。

次に“大脳皮質－辺縁系経路”，すなわち内側前頭前野－扁桃体経路のシナプス特性に対する FLV の影響について検討を行った．刺激電極を内側前頭前野領域に，記録電極を扁桃体基底外側核群に挿入した．FLV 単回投与により内側前頭前野－扁桃体経路においても用量依存的なシナプス伝達効率の増強が認められた．このことは“辺縁系－大脳皮質経路”のみならず“大脳皮質－辺縁系経路”においても 5-HT 神経系がシナプス伝達調節に関与していることを示唆している．一方，単回投与で認められたシナプス伝達効率の増強は FLV 連続投与により有意に抑制された．さらに paired-pulse facilitation を指標とした短期的シナプス可塑性に関しても，FLV 連続投与により対照群に比べ有意な抑制が認められた．短期的シナプス可塑性は情報処理過程，特に興奮性シナプス伝達に関して重要な役割を果たしていることが示されている．このことから，内側前頭前野－扁桃体経路において認められたシナプス伝達効率および短期的シナプス可塑性の抑制は，FLV 連続投与による興奮性シナプス伝達の抑制的な調節を反映していると推察された．

本研究により，大脳皮質－辺縁系回路において 5-HT 神経系によるシナプス伝達調節機構が存在することが明らかとなった．さらに FLV 連続投与により“大脳皮質－辺縁系”，“辺縁系－大脳皮質”のそれぞれの経路において異なったシナプス特性変化が生じることが判明した．これら両経路におけるシナプス特性変化の差異が FLV の薬物効果発現に関与している可能性が示唆された．

公開発表に際し，副査の渡邊教授から，気分障害，不安障害に認められる大脳皮質－辺縁系機能異常について，また 5-HT の脳内直接投与による行動学的変化について，さらに上記二つの経路における異なったシナプス特性が生じた理由について質問がなされた．副査の本間教授から，実験に使用した麻酔の影響，明暗環境に対する薬物の反応性，および短期的シナプス可塑性の抑制機序について質問がなされた．主査の吉岡教授からは，SSRI の作用部位としての 5-HT 責任受容体について，さらに連続投与によって認められる脳内変化について質問がなされた．申請者は実験成績と過去の文献を引用し，概ね適切に回答した．

この論文は SSRI の気分・不安障害における作用機序をシナプス特性の面から明らかにし，今後，気分障害および不安障害に対する妥当性の高い薬物療法の開発へつながるものとして期待される．

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した．