

| | |
|----------|---|
| 氏名 | 谷知 正章 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 第 592 号 |
| 認定課程名 | 防衛医科大学校医学教育部医学研究科 |
| 学位授与年月日 | 平成 31 年 2 月 15 日 |
| 論文題目 | PTSD モデルラットのレジリエンス・脆弱性に関する行動科学的検討と、その生物学的基盤に関する検討 |
| 審査担当専門委員 | (主査) 日本医科大学 教授 大久保 善朗 東京医科歯科大学 教授 杉原 泉 順天堂大学 教授 青木 茂樹 |

審査の結果の要旨

同一のトラウマ（心的外傷）に曝露されても、個人の脆弱性やレジリエンスの違いにより、その反応はさまざまで、心的外傷後ストレス障害(Post-traumatic stress disorder、PTSD)になる場合もならない場合もある。申請者は、トラウマに対する脆弱性やレジリエンスと関連する環境因子やバイオマーカーを明らかにする目的で、PTSD モデルラットを用いた研究を行った。その結果、PTSD モデルラットに対して、良環境飼育を構成する自発運動促進と環境刺激増加の両者が、回避・麻痺行動と抑うつ反応に対して同様の治療的効果を持つことを明らかにした。また、バイオマーカーを検討し、自発運動促進では海馬の脳由来神経栄養因子(BDNF)が上昇し、感覚刺激増加では海馬 FK506 binding protein 5 (FKBP5)が低下することを明らかにした。さらに申請者は、妊娠ラットに母子分離ストレスを負荷した実験を行い、母子分離は、PTSD モデルラットの抑うつ行動を増悪させること、母子分離群では、ストレス負荷時の海馬 FKBP5 が上昇し、拘束時の FKBP5 mRNA が血清 corticosterone 濃度と相関することを明らかにした。

本研究によって、トラウマ曝露後の良好な環境での運動が BDNF の上昇を、感覚刺激が海馬 FKBP5 の低下を伴い、回避・麻痺行動と抑うつ反応に対して同様の治療的効果を持つことが明らかになった。さらに、幼少期ストレスとして、ネグレクトに相当する母子分離が PTSD における抑うつを強化し、トラウマに対する脆弱性をもたらすことを明らかにした。さらに、トラウマ曝露後の良好な環境での感覚刺激が海馬の FKBP5 の低下を伴い、母子分離がストレス負荷時の海馬

FKBP5 を上昇、さらには血清 corticosterone 上昇と関連することから、海馬の FKBP5 は、ストレス反応における、レジリエンスや脆弱性に関与していることを明らかにした。

本研究において得られた新たな知見は、PTSD に罹患した患者だけでなく、トラウマに曝された人々に対するケアや治療法に対して重要な示唆を与えるもので、今後の臨床応用が期待できる。さらに、トラウマに対する脆弱性やレジリエンスの生物学的基盤や PTSD の病態解明への発展が期待される。よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。