

氏 名	榎本 真悟
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 594 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	電気けいれん処置が成体ラット海馬でのエンドサイトーシス、細胞内小胞輸送機構ならびに BDNF/TrkB シグナルに及ぼす影響についての検討
審査担当専門委員	(主査) 埼玉医科大学 教授 菅 澤 正 順天堂大学 教授 小 西 清 貴 東京医科歯科大学 教授 杉 原 泉

審 査 の 結 果 の 要 旨

難治性てんかんに対する電気けいれん療法(Electroconvulsive therapy: ECT)は、有用性は確立しているがその作用機序は未だ明らかでない。

本研究では、正常 Rat に 10 日間の ECS を加えて、エンドサイトーシス及び小胞内輸送機構に対する影響を検討するとともに、Brain neurotrophic factor(BDNF)/Trk シグナルに対する影響を検討した。

6 週齢のラットに 10 日間 ECT を加えたところ、海馬全域で ECS 群は対照群に比べて、エンドサイトーシス関連蛋白とエンドソーム関連蛋白が有意に増加していた。又、海馬の脂質ラフト分画で、Caveolin-1、fotillin-1 の発現が増加していた。

成熟型 BDNF は海馬全域、腹側海馬、背側海馬における発現が増加していた。一方、pro BDNF はいずれの部位でも発現は不変であった。Truncated TrkB の海馬全域、腹側海馬、背側海馬における発現は不変であった。Full length TrkB の発現は海馬全域、腹側海馬、背側海馬のいずれの部位でも発現は減少している一方、リン酸化 Full length TrkB の発現は増加した。5 日間の ECS により成熟型 BDNF は海馬全域で増加した。2 日間の ECT では、海馬全域で truncated TrkB および Full length TrkB の発現は不変であった。

以上の結果から、ECT 刺激は、海馬における小胞輸送機構を広範囲に活性化させ、その機構を通じて、BDNF/TrkB シグナルを活性化させ、抗うつ効果に関与している可能性を示唆するものである。

この新たな知見は、ECT の作用機構を始めて詳細の検討したものであり、この機構の解

明により、新たな視点から治療薬の開発も期待される。本研究は、今後の難治性てんかんの今後の治療向上につながるものである。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。