

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 瀬野 宗一郎

2 論文題目

うつ様行動を呈する軽症頭部爆傷モデルマウスに対する選択的セロトニン取り込み阻害薬の効果

Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on depression-like behavior in mild blast traumatic brain injury mice

3 緒言

軽症頭部爆傷は、爆発の衝撃波によって、軽症であっても慢性期にうつ様行動などの症状を呈する病態であるが、その詳細なメカニズムは解明されていない。我々は、レーザー誘起衝撃波 (LISW) を用いて、LISW 照射 28 日後にうつ様行動を示す軽症頭部爆傷 (mild bTBI) モデルマウスを開発した。そのモデルマウスに、うつ病の第一選択薬である選択的セロトニン取り込み阻害薬 (SSRI) を投与し、うつ様行動が改善する機序の解明を試みた。

4 方法

雄性 C57BL/6 マウスを、LISW+SSRI 群、LISW+Vehicle 群、Sham 群の 3 群に分けた。マウスの左頭頂部に LISW を 1 回照射後、SSRI または蒸留水を 14 日間経口投与した。うつ様行動の評価目的に、LISW 照射 28 日後に行動実験 (tail suspension test 及び強制水泳試験) を行った。また、LISW 照射 28 日後の受傷側海馬における脳由来神経栄養因子 (BDNF) と Serotonin の蛋白量を ELISA 法で測定し、蛍光免疫組織染色で Brd-U と Doublecortin (DCX) に共染色される細胞数を、免疫組織染色でリン酸化 c-AMP response element binding protein (pCREB) の陽性細胞率をそれぞれ調べた。

5 結果及び考察

LISW 照射 28 日後の行動実験で、LISW+Vehicle 群は、他の 2 群に比べて有意にうつ様行動を呈した ($p < 0.05$)。LISW+SSRI 群は Sham 群と比較しても有意差がなく、SSRI 投与によってうつ様行動が改善されたことが示された。蛍光免疫染色では、LISW+SSRI 群の海馬歯状回において、Brd-U と DCX に共染色される細胞数が有意に増加しており ($p < 0.05$)、SSRI は海馬歯状回での神経新生を促進させたことが示唆された。ELISA 法では、LISW+SSRI 群で受傷側海馬における BDNF 及び Serotonin の蛋白量が有意に増加していた ($p < 0.05$)。免疫染色では、LISW+Vehicle 群で pCREB 陽性細胞数が有意に低下していた ($p < 0.001$)。LISW+SSRI 群は Sham 群と比較しても pCREB 陽性細胞数に有意差がなく、

LISW 照射後に起こるはずの pCREB のダウンレギュレーションが抑制された可能性が考えられた。

6 結 論

SSRI 投与により、受傷側海馬での BDNF 及び Serotonin が増加し、pCREB のダウンレギュレーションが抑制された。これが受傷側海馬歯状回での神経新生を活性化し、その結果としてうつ様行動が改善した可能性が考えられた。