The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Fluvoxamine reverses estrogen-dependent decline in voluntary activities and decreased amygdala levels of serotonin in ovariectomized rats
Author(s)	石橋, 雪子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/56164
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　石　橋　雪子　）	
論文題名	Fluvoxamine reverses estrogen-dependent decline in voluntary activities and decreased amygdala levels of serotonin in ovariectomized rats （フルボキサミンは、卵巣摘出ラットのエストロゲン消失による自発運動量の抑制と扁桃体セロトニン遊離量の減少を回復する。）

論文内容の要旨

〔 目　　的 〕

我々は、これまでに卵巣摘出ラットによるエストロゲン消失が自発運動量を抑制し、その抑制に扁桃体のセロトニン遊離量の抑制が関与することを明らかにした。

本研究では、この卵巣摘出ラットを用い、抗うつ薬であるフルボキサミンの効果を自発運動量、強制水泳法、扁桃体におけるセロトニン量、海馬、大脳皮質、脳幹における脳由来神経栄養因子（BDNF）mRNA 発現により検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

8 週齢の雌性 Wistar 系ラットを用い、卵巣摘出術（OVX）と偽手術(Sham)を施した。

OVX 群を 3 群に分け、生理食塩水、フルボキサミンFlu（50 mg/kg）を経口投与、エストロゲン（50 μg/kg）を腹腔内にそれぞれ 6 週間投与した。

その後、自発運動量を測定した。また、強制水泳法により不動時間とばたつき回数を測定し、さらに扁桃体におけるセロトニン遊離量をマイクロダイアリシス法により測定した。また、RT-PCR 法を用い海馬、大脳皮質、脳幹における BDNF mRNA 発現レベルを測定した。

手術 6 週間後、自発運動量は、Sham 群に比較し OVX 群の有意な抑制が認められ、その抑制はフルボキサミン、エストロゲン投与により回復した。

強制水泳法による不動時間は、Sham 群と比較し OVX 群で有意に延長し、ばたつき回数は有意な減少が認められた。そしてこれらは、エストロゲン、フルボキサミン投与により回復がみられた。

また、マイクロダイアリシス法では、OVX による扁桃体セロトニン遊離抑制はフルボキサミン、エストロゲン投与により回復が認められた。

セロトニン神経の抑制が考えられた為、海馬、大脳皮質、脳幹における BDNF mRNA 発現レベルを測定したところ、海馬においてSham 群に比較し OVX 群の有意な抑制が認められ、その抑制はフルボキサミン、エストロゲン投与により回復した。

〔 総　　括 〕

以上の結果より、抗うつ薬であるフルボキサミンの効果は、セロトニン遊離量の増加や BDNF mRNA 発現の増加により、エストロゲン依存性の行動の変化を改善することが示唆された。また、デキサメタゾン持続投与によるうつ様症状と関係が証明されている Sigmar-1 mRNA 発現や、小胞体ストレス反応に関与するとの報告がある XBP-1 mRNA 発現には変化がみられなかったことから、OVX によるうつ様症状とフルボキサミン慢性投与による回復は、デキサメタゾン持続投与による BDNF シグナルとは異なった機序である可能性が示唆された。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　石橋　雪子　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主　査　教　授	堀　修
	副　査　教　授	横山　茂
	副　査　准教授	松崎伸介

論文審査の結果の要旨

緒言

女性ホルモンであるエストロゲンが、骨などの生理作用に重要な役割を果たしていることはよく知られている。また、脳においても、記憶や情動に深い関係があり、エストロゲンの補充療法により認知機能や学習記憶能力が改善されることが報告されている。これまでに、卵巣摘出によるエストロゲン消失が自発運動量を抑制し、その抑制に扁桃体セロトニン遊離量の抑制が関与することが明らかとなっている。本研究では、卵巣摘出ラットを用い、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)であるフルボキサミンの効果を自発運動量、強制水泳法、扁桃体におけるセロトニン量、海馬における脳由来神経栄養因子(BDNF)、Sigmar-1、XBP-1 mRNA 発現により検討した。

方法・結果

9 週齢の雌性 Wistar 系ラットを用い、1 週間予備飼育後、卵巣摘出術（OVX）と偽手術(Sham)を施した。OVX 群を 3 群に分け、生理食塩水、フルボキサミン（50 mg/kg）を経口投与、エストロゲン（50 μg/kg）を腹腔内にそれぞれ週 5 日、6 週間投与した。その後、夜間の自発運動量を測定した。また、強制水泳法により不動時間とばたつき回数を測定し、さらにラットをフリームービング下で脳内物質を測定できるマイクロダイアリシス法で扁桃体におけるセロトニン遊離量を測定した。また、RT-PCR 法を用い海馬、大脳皮質、脳幹における BDNF、Sigmar-1、XBP-1 mRNA 発現レベルを測定した。手術 6 週間後、夜間 12 時間の自発運動量は、Sham 群に比較し OVX 群の有意な抑制が認められ、その抑制はフルボキサミン、エストロゲン投与により回復した。強制水泳法による不動時間は、Sham 群と比較し OVX 群で有意に延長し、ばたつき回数は有意な減少が認められた。そしてこれらは、フルボキサミン、エストロゲン投与により回復がみられた。また、マイクロダイアリシス法では、OVX による扁桃体セロトニン遊離抑制はフルボキサミン、エストロゲン投与により回復が認められた。セロトニン神経の抑制が考えられた為、海馬、大脳皮質、脳幹における BDNF mRNA 発現レベルを測定したところ、海馬において Sham 群に比較し OVX 群の有意な抑制が認められ、その抑制はフルボキサミン、エストロゲン投与により回復した。また、Sigmar-1 mRNA、XBP-1 mRNA 発現には変化は認められなかった。以上の結果より、卵巣摘出による行動変化をフルボキサミンが改善することを明らかにした。さらに、扁桃体におけるセロトニン遊離量もフルボキサミンが回復させることを明らかにした。

考察

抗うつ薬であるフルボキサミンの効果は、セロトニン遊離量の増加や BDNF mRNA 発現の増加により、エストロゲン依存性の行動の変化を改善することが示唆された。また、デキサメタゾン持続投与によるうつ様症状と関係が証明されている Sigmar-1 mRNA 発現や、小胞体ストレス反応に関与するとの報告がある XBP-1 mRNA 発現には変化がみられなかったことから、OVX によるうつ様症状とフルボキサミン慢性投与による回復は、デキサメタゾン持続投与による BDNF シグナルとは異なった機序である可能性が示唆された。本研究は、女性ホルモンの消失によってみられる行動の変化に、フルボキサミンが効果を発揮することを明らかにし、また、女性ホルモンの消失による神経の変化とセロトニン遊離量との関連性を明確に示したものであり、高く評価できる。よって、本論文は学位の授与に値すると判断した。