

帝塚山大学大学院心理科学研究科
博士論文審査報告書

氏名	山下 雅俊
学位の種類	博士 (心理学)
学位記番号	甲 第 24 号
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の要件	帝塚山大学学位規程第 5 条第 1 項
学位論文名	Tryptophan 感受性疲労認知回路の特定 — グリアーニューロン回路応答の実験心理学的解明 —

学位請求論文審査委員会

委員長 (主査) 山本隆宣 (帝塚山大学心理学部 / 大学院心理科学研究科教授)
委員 (副査) 蓮花一己 (帝塚山大学心理学部 / 大学院心理科学研究科教授)
委員 (副査) 竹原卓真 (同志社大学心理学部 / 大学院心理学研究科教授)

1. 論文内容の要旨

水を張ったタンクの中にプラットホームを設置してラットを飼育することで、REM 睡眠剥奪実験系を作製し、行動実験および末梢—中枢連関での **Tryptophan** 代謝産物測定を実施した。そして本モデルラットの認知機能低下と、末梢と中枢の部位特異的なグリアーニューロン間のダイナミックな **Tryptophan-Kynurenine-Kynurenic acid** 経路の代謝亢進および **Serotonin** 生成の減少を明らかにした。特に中枢神経系の疲労ラットの作製を睡眠障害モデルとして試みた点は興味深い論文である。また、末梢—中枢連関での **Tryptophan-Kynurenine-Kynurenic acid** 経路の代謝が亢進する一方、**Serotonin** 経路の代謝が低下することが示されており、貴重なデータを提供している。

従来の中枢性疲労研究では **Treadmill** 走により作製した運動後疲労モデルラットを用いて、**Serotonin** 亢進仮説に重きを置くものであった。これに対して、本論文は **Serotonin** の前駆物質である **Tryptophan** のもう一つの代謝経路 **Kynurenine** 経路の重要性に着目し、以下の実験心理学的研究を行った。

第一に、請求者は水を張ったタンクの中にプラットホームを設置し、ラットの REM 睡眠剥奪実験系を作製することで、中枢性疲労モデル動物 (**Central fatigue induced by chronic sleep disorder: CFSD**) を開発した。特に **CFSD** モデルラットの社会的接触行動の低下と、脳内各領域の **Tryptophan** と **Kynurenic acid** 含有量の増加および **Serotonin** 含有量の減少を示した。

第二に、請求者は Kynurenine の行動薬理学的操作をラットに行い、脳内 Kynurenic acid 動態と空間記憶との関係性を検討した。特に本ラットへの L-Kynurenine 末梢投与は海馬内 Kynurenic acid 生成の亢進と、空間記憶の想起抑制を示した。

第三に、請求者は CFSD モデルラットを用い、末梢中 Tryptophan と Kynurenine 動態の変化を観察し、さらにオリゴデンドロサイト（グリア）とニューロンシナプトゾーム内（シナプス前）Tryptophan および Monoamine とそれらの代謝産物動態の変化と認知機能との関係性を検討した。特に中枢性疲労の誘発機構には末梢中 Tryptophan と Kynurenine の脳内相乗取り込みの促進が起源となり、視床下部と海馬組織のグリアーニューロン回路間で Tryptophan-Kynurenine-Kynurenic acid 経路の代謝亢進と、認知機能抑制を示した。

2. 論文審査結果の要旨

睡眠障害と精神疲労は、不登校、鬱病、慢性疲労症候群など現代病ともいえる精神障害の根本をなしている。従って疲労認知回路の特定とそのメカニズムを解明する事は、このような精神状態の生物的特性を理解し、予防や回復、さらに心理療法を提案して行く上で役に立つといえる。

本研究は中枢神経系の疲労モデルラットを REM 睡眠の剥奪によって作製した独創的な方法が用いられている。また、実験心理学的研究成果から、中枢性疲労の誘発機構について末梢—中枢連関での Tryptophan-Kynurenine-Kynurenic acid 経路の代謝が亢進する一方、Serotonin 経路の代謝が低下することが示されており、Tryptophan が神経認知機能、とくに記憶認知と社会認知に与えるメカニズムについて貴重な包括的データを提供している。

これまで、中枢性疲労の誘発機構が中枢神経細胞にのみ焦点が当てられ、「グリアーニューロン間相互機構」の役割を含めた末梢—中枢連関のダイナミックな特性による視点が不明瞭であった。このような従来の問題点に対して、血中内およびグリアとニューロンシナプス前 Tryptophan 代謝の動態を網羅的に解析することで、中枢性疲労の誘発機構について、末梢—中枢連関に立脚した全体像をとらえる事を可能にしている。このようなアイデアと研究成果は国内外を通じて全く報告がなく、本研究の独創性はこの点に集約することができ、大学院博士課程の博士論文として高く評価できる。

以上により、学位請求論文審査委員会は本論文が博士（心理学）の授与に値するものと認めた。