

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	戒谷 信彦
論文担当者	主査 八木 秀司
	副査 黒田 悦史
	副査 松永 寿人
学位論文名	Decreased Colonic Guanylin/Uroguanylin Expression and Dried Stool
	Property in Mice With Social Defeat Stress
	(社会的敗北ストレスマウスにおける大腸グアニリン/ ウログアニリン発現と便性状の関連)
論文審査の結果の要旨	
<p>精神的ストレスは精神疾患のみならず機能性消化管疾患の病態生理にも深く関わっており、うつ病患者では高頻度に便秘が生じることが知られている。申請者は、うつ病モデルである慢性社会的敗北ストレス (chronic social defeat stress:CSDS) マウスを作成し、腸管内の水分調節に関わる消化管ホルモン guanylin(GN)/uroguanylin(UGN)の発現と便性状の変化を評価することにより、精神的ストレスが便秘の誘因となる機序を明らかにすることを目的として本研究を行なった。10日間連日 CD-1 マウスに C57BL/6N マウスを3～5分間攻撃させ、他の時間は両マウスを仕切りで区切り同一ケージ内で飼育することで C57BL6/N マウスに精神的なストレスをかけ CSDS マウスを作成し、実験開始 11 日目に社会逃避性の評価、新鮮便、血漿、大腸組織の採取を行なった。CSDS 群では、CD-1 マウス非存在下と比較し CD-1 マウス存在下で社会逃避性を示す social interaction time が有意に短縮した。便性状は CSDS 群で Bristol scale score が有意に低く硬便であった。便中 Na イオン濃度に有意差は見られなかった。血漿コルチコステロン値は CSDS 群で有意に高値であった。大腸の GN/UGN mRNA 発現は、real time RT-PCR 法で共に CSDS 群で低下した。免疫組織化学法では、GN は大腸粘膜上皮、UGN は大腸粘膜の内分泌細胞に発現し、共に CSDS 群で発現の減弱を認めた。また、GN/UGN の受容体である guanylate cyclase 2C は大腸粘膜上皮に発現し、コントロール群と CSDS 群で発現に差異はなかった。大腸癌細胞株である Lovo 細胞ではデキサメタゾンの刺激により GN/UGN mRNA の発現が有意に抑制された。以上の結果より、社会的敗北ストレスに伴うグルココルチコイド分泌は大腸の GN/UGN 発現を抑制し、腸管内への水分分泌を抑制して硬便を引き起こす可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、精神的ストレスによる便秘の機序に、コルチコステロン上昇による大腸での GN/UGN の発現低下が関わる重要な知見を得ており、学位に値すると判断した。</p>	