

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 羽田 和弘

論 文 題 目

Mice carrying a schizophrenia-associated mutation of the *Arhgap10* gene are vulnerable to the effects of methamphetamine treatment on cognitive function: association with morphological abnormalities in striatal neurons

(*Arhgap10* 遺伝子の統合失調症関連変異を有するマウスは認知機能に対するメタンフェタミンの作用に脆弱である：線条体神経細胞の形態学的異常との関連)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木山 博資



名古屋大学教授

委員

勝野 雅央



名古屋大学教授

委員

名古屋大学教授

川松 定治



指導教授

山田 清文



別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

日本人統合失調症患者を対象としたゲノムコピー数変異解析で同定された Rho GTPase activating protein 10 (*Arhgap10*) 遺伝子変異の機能を明らかにするためにモデルマウス (*Arhgap10* 変異マウス)を作製し、網羅的な解析を行った。その結果、*Arhgap10* 変異マウスにおいては、*Arhgap10* 遺伝子の高発現が認められた部位である線条体及び側坐核において Rho シグナル経路の下流に存在する pMYPT1(Thr696) および pPAK1(Ser144)/PAK2(Ser141) の発現上昇に伴い、神経細胞の複雑性及び樹状突起スパイン密度が上昇していた。また、視覚弁別学習試験時に低用量メタンフェタミンを処置すると *Arhgap10* 変異マウスにおいては認知機能が障害された。さらに、*Arhgap10* 変異マウスの背内側線条体および側坐核コアでは低用量メタンフェタミン投与時の c-Fos 陽性細胞数が有意に増加しており、メタンフェタミン誘発性ドーパミン遊離に対する反応性が亢進している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 線条体において単細胞 RNA-Seq を行った研究より、最も *Arhgap10* 遺伝子を発現する細胞は中型有棘細胞であると報告されている。そのため、本研究で得られた線条体神経細胞における樹状突起スパイン密度の上昇は中型有棘細胞であると想定される。
2. Rho シグナルの活性化が想定される疾患への治療薬としては既存薬として fasudil および ripasudil が知られている。そのため、これら既存薬がドラッグリポジショニングとして統合失調症の新たな治療薬として使用できる可能性が考えられる。
3. 統合失調症患者においてはアンフェタミンへの感受性が亢進していると報告されている。そのため、*Arhgap10* 変異マウスでみられた低用量メタンフェタミンの反応性が亢進していたことは統合失調症の特徴を反映していると考えられる。

本研究は、*Arhgap10* 遺伝子変異を有する統合失調症の病態解明において、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	羽田和弘
試験担当者	主査 木山 博資 副査 丹羽 達也	副査 勝野 雅央 指導教授 山田 清文	
(試験の結果の要旨)			
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 樹状突起スパイン密度の上昇がみられた細胞の種類について2. Rho シグナルの活性化が想定される病態に対する治療薬について3. Arhgap10 変異マウスでみられた低用量メタンフェタミンに対する反応性亢進の臨床的意義について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、医療薬学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。</p>			