

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 廖 婧竹

論 文 題 目

Mice with exonic *RELN* deletion identified from a patient with schizophrenia have impaired visual discrimination learning and reversal learning in touchscreen operant tasks

(統合失調症患者から同定された *RELN* エキソン遺伝子欠失を有するマウスはタッチスクリーン型オペラント課題における視覚弁別学習および逆転学習に障害を有する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

和氣弘明

名古屋大学教授

委員

山中宏二

名古屋大学教授

委員

木山博資

名古屋大学教授

指導教授

山田清文

論文審査の結果の要旨

Reelin 遺伝子 (*RELN*) は大きな細胞外タンパク質をコードしており、脳の発達や成人の脳機能において複数の役割を担っている。成体脳では、シナプス可塑性、樹状突起の形態、認知機能に機能する一連の神経細胞シグナル伝達経路を活性化する。*Reln* の脳機能における役割をさらに解明するため、日本人統合失調症患者から同定された特異的 *Reln* 欠失を持つ C57BL/6J 系統のマウス (*Reln*-del マウス) を作製した。本研究では、*Reln* 欠損マウスの認知機能を、タッチパネルを用いた視覚的弁別 (VD) および反転学習 (RL) 課題を用いて評価した。*Reln*-del マウスは、野生型 (WT) 同腹のマウスに比べ、単純 RL 課題、複雑 RL 課題ともに、忍耐力は正常であったが再学習能力に障害がみられた。これらの結果は、*Reln*-del マウスは学習能力が低下しているが、行動の柔軟性には影響がないことを示唆している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. いくつかの文献によると、Reelin は主に脳の大脳皮質と海馬で重要な役割を担っている。大脳皮質の発達段階において、大脳皮質の層構造の形成を制御する。また、mPFC の機能的障害は統合失調症関連することが報告されている。そこで、前頭前野の Reelin mRNA の発現を解析したところ、*Reln*-del^{+/+} マウス、*Reln*-del^{-/-} マウスともに Reelin mRNA が減少しており、*Reln*-del^{+/+} マウスの Reelin タンパク質の発現量は低いことが分かった。
2. 根気強さの指標として反転学習 (RL) 課題が採用されており、この課題は眼窩前頭皮質の機能に依存していることが分かっている。RL 課題では、c-Fos の発現が眼窩前頭皮質で特異的に増加し、線条体と機能的結合も存在することから、選択移動の際に眼窩前頭皮質-線条体回路が活性化していることも示唆された。これまでの報告で、眼窩前頭皮質が行動の柔軟性に重要であることが多数報告されている。この眼窩前頭皮質-線条体回路内の機能障害は統合失調症の重要な特徴であり、多くの研究で統合失調症患者の RL が損なわれていることが報告されている。
3. 5-選択反応時間課題 (5-CSRT) 課題は、短時間に提示される空間的に予測不可能な視覚刺激を選択的に検出し、適切に応答する能力を測定することで、様々な動物モデルで実行機能の側面を評価するのに有用であることが確認されている。特に、動物の注意と衝動性を評価するために用いられてきた。5-CSRT 課題における注意力は、反応の正確さと試行省略によって測定され、衝動性は、刺激開始前に行われる早すぎる反応を評価することで測定される。

本研究は、*Reln* 欠失統合失調症患者認知機能について、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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	廖 婧竹
試験担当者	主査 和氣弘明		副査 ₁ 山中宏二	
	副査 ₂ 木山博資		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. <i>Reln</i>-delマウスの前頭前皮質においてReelinが減ることについて2. Reversal learningと統合失調症の関係について3. 5-CSRT taskを行う目的について <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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				