

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 田中 里奈子

論 文 題 目

Inhibition of Rho-kinase ameliorates decreased spine density in the medial prefrontal cortex and methamphetamine-induced cognitive dysfunction in mice carrying schizophrenia-associated mutations of the *Arhgap10* gene

(Rho-kinase の阻害は、統合失調症に関連する *Arhgap10* 遺伝子変異を有するマウス内側前頭前皮質のスパイン密度の減少と methamphetamine 誘発性認知機能障害を改善する)

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 木山 博資
名古屋大学教授

委員 竹本 さやか
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

別紙 1-2

今回、日本人統合失調症患者で発見された統合失調症の発症に強く関連している *Arhgap10* 遺伝子バリエーションを有する遺伝子改変マウス (*Arhgap10* 遺伝子改変マウス) を用い、スパイン密度異常及び覚醒剤誘発性の認知機能障害に対する ARHGAP10 の下流分子 Rho-kinase の寄与について検討した。Rho-kinase 阻害剤 fasudil を 7 日間経口投与することで、*Arhgap10* 遺伝子改変マウス内側前頭前皮質の錐体細胞のスパイン密度の低下が改善した。さらに、fasudil の腹腔内投与は、*Arhgap10* 遺伝子改変マウスの methamphetamine 誘発性認知機能障害及び神経活動マーカー c-Fos 発現細胞数の増加を有意に改善した。以上から、*Arhgap10* 遺伝子バリエーションによる Rho-kinase の異常な活性化がスパイン密度異常及び認知機能試験における methamphetamine に対する感受性の増大に関与していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の結果より saline 処置 *Arhgap10* 遺伝子改変マウスでは fasudil の投与により c-Fos 発現細胞数が変化しないことから、fasudil 投与による *Arhgap10* 遺伝子改変マウスのスパイン密度低下の改善は、覚醒剤誘発性の神経過活動と直接関連していないとされる。Fasudil が *Arhgap10* 遺伝子改変マウスの methamphetamine 誘発性の神経過活動及び認知機能障害を改善するメカニズムの解明に向け、methamphetamine 曝露時のスパイン可塑性に対する fasudil の影響の評価が必要であると考えている。
2. これまでの検討で、野生型マウスの *Arhgap10* mRNA レベルは線条体、側坐核で高く、次に前頭皮質で高く発現することを確認しており、*Arhgap10* 遺伝子改変マウスの線条体及び側坐核においても Rho-kinase の異常な活性化及びスパイン密度異常を確認した。
3. 以前の検討で、*Arhgap10* 遺伝子改変マウスの側坐核における methamphetamine 誘発性ドパミン遊離には差がなかった一方、スパイン形態に異常が見られたことから、*Arhgap10* 遺伝子バリエーションにより引き起こされる post-synapse の機能異常が methamphetamine に対する感受性の増大に関係しているのではないかと考えられる。

本研究は、統合失調症の新規治療薬を開発する上で、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	田中 里奈子
試験担当者	主査 和氣 弘明		副査 ₁ 木山 博資	
	副査 ₂ 竹本 さやか		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>Arhgap10</i>遺伝子改変マウスへのfasudil投与によるスパイン密度低下の改善と覚醒剤誘発性の神経過活動の抑制の関係性について2. <i>Arhgap10</i>遺伝子改変マウスの内側前頭前皮質以外の部位での異常所見の有無について3. <i>Arhgap10</i>遺伝子バリエーションと覚醒剤に対する感受性の関連について <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>				