

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 梅 田 健 太 郎

論 文 題 目


Immunohistochemical evaluation of the GABAergic neuronal system in the prefrontal cortex of a DISC1 knockout mouse model of schizophrenia

(統合失調症モデルマウス前頭前野における GABA 神経ネットワークの免疫組織学的検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小川豊昭 


名古屋大学教授

委員

山田清文 


名古屋大学教授

委員

高橋雅英 

名古屋大学教授

指導教授

尾崎 弘夫 

論文審査の結果の要旨





今回の研究で、DISC1 KO マウスの前頭前野における PV, CB 陽性細胞密度の減少を認めた。細胞の大きさや形状に変化は認めず、他の神経細胞数の変化も認めなかった。神経発達過程の軸索伸長や細胞移動に重要な役割を果たしている DISC1 の欠損により、前頭前野の複数の領域で GABA 神経細胞が減少していることが神経病理学的に明らかとなった。今回の結果は統合失調症における神経発達障害仮説を支持していると考えられ、DISC1 が GABA 神経系ネットワークを介し統合失調症の病態生理に重要な役割を持つことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. スコットランドの家系のうち、DISC1 の変異を持つもの 29 名中、統合失調症 7 名、双極性障害 1 名、大うつ病性障害 1 名の診断がされた。その中の統合失調症の臨床的特徴については自閉症状が目立つとされている。ノックアウトマウスの行動解析でも幻覚妄想のような陽性症状ではなく認知機能低下において統合失調症と類似した行動を認めている。
2. PV および CB 陽性細胞のサイズの減少を伴わない密度の低下は、DISC1 機能不全が、GABA 作動性ニューロンの成熟ではなく、GABA 作動性ニューロンネットワーク形成またはニューロン移動に影響を及ぼすことを示唆している。DISC1 のノックダウンにより大脳皮質介在ニューロンの tangential migration (GABA 神経細胞は胎生期に終脳腹側の基底核原基で分裂・産生され、分裂した細胞は脳表に対して接線方向の移動し皮質に到達する) が阻害されることが報告されており、tangential migration の阻害が可能性のひとつとして挙げられる。
3. 今回の研究では、前頭前野において PV、CB 陽性細胞の増加している部位は観察できなかった。移動の障害と仮定すると、増加している部位が存在するはずであり、介在ニューロンの移動経路を綿密に精査していくことで、DISC1 の機能をより明らかにすることが可能となりえる。

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	梅田 健太郎
試験担当者	主査 川野 昭  山田 清文  高橋 雅典 			
	指導教授 岸 幸 			

(試験の結果の要旨)

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。

1. スコットランドの多発家系では臨床的な特徴があるのか？
2. GABA神経細胞数の減少をDISC1の機能からどのように説明するのか？
3. GABA神経細胞数が増加している部位はなかったか？

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、精神医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。