

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 諸澤 俊介

論 文 題 目

Neuropeptide Y neuronal network dysfunction in the frontal lobe of a genetic mouse model of schizophrenia

(統合失調症モデルマウスの前頭葉における NPY 神経系の異常)

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

竹本 マヤカ



名古屋大学教授

指導教授

尾崎 泰久



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、神経発達に深く関与し、統合失調症の発症に関わる候補遺伝子である DISC1 の機能障害による神経系構築の組織学的変化を明らかにするため、DISC1 ノックアウト(KO)マウスの前頭葉において Neuropeptide Y(NPY)に対する免疫染色を行い観察、対照群と比較し、DISC1 の欠損が NPY 神経ネットワークにどのような影響を与えるかを免疫組織学的に検討した。今回の結果では、KO マウスの前頭葉において NPY 免疫陽性ニューロンは減少していた。今回のモデル動物の結果から DISC1 の機能欠失が脳組織上において NPY 神経系に異常を来すことが示唆され、NPY の機能不全が統合失調症の病態に関わっていると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では DISC1 遺伝子のエクソン 2 及び 3 を欠くモデルマウスを使用した。これらのマウスは対照群と比較して、幼少期(週齢 4-8)においては行動的異常を示さなかったが、成熟期(週齢 12-24)になると不安の低下、衝動性の亢進等を認め、これらの行動的異常は統合失調症の臨床的特徴と合致した。またこのことから、これらのマウスにおいて神経発達に異常を来している可能性が示唆された。
2. NPY は神経伝達物質としてあるいは神経修飾因子として様々な神経伝達に関与し、また神経発達に関して大きな役割を担っており、統合失調症の病態との関連が示唆されるタンパクである。加えて、今回の研究で使用したマウスと同じ種類の KO マウスの脳を用いて行った過去の研究で、catecholamine system の異常、parvalbumin や calbindin などの GABA system の異常がわかっており、それを踏まえて今回主に GABA 系の介在ニューロンに発現する NPY に注目して研究を行った。
3. 今回の研究で使用したマウスと同じ種類の KO マウスの脳を用いて行った過去の研究で上記の GABA 系のニューロン等にも異常を認め、今回の研究ではソマトスタチンを含むニューロンでも異常を認めた。このように NPY を含むニューロン以外でも異常を認めていることから DISC1 の KO が NPY に特異的に作用したというよりはむしろ介在ニューロンの神経系構築に広く影響したということが示唆されると考える。

本研究は、統合失調症の病態を解明する上で、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。

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	諸澤俊介
試験担当者	主査		小山晃昭	山田清文
	指導教授		尾崎 公一	竹本マヤ

(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. 本研究で使用されたマウスの種類と表現型の経時的変化について
2. なぜいくつかある神経伝達物質から今回NPYを選択したかについて
3. DISC1K0がNPYに特異的に影響していたかについて

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。