

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 北川 佳奈子

論 文 題 目

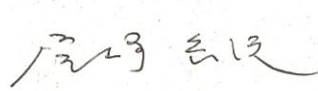

Pharmacological and proteomic analyses of neonatal polyI:C-treated adult mice

(新生仔期 polyI:C 処置マウスにおける薬理学的およびプロテオーム解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

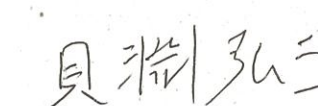

名古屋大学教授

委員



名古屋大学教授

委員

名古屋大学教授

指導教授

論文審査の結果の要旨

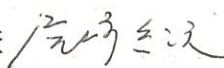




本研究では、周産期のウイルス感染が統合失調症の発症リスクを高めるという報告に着目して、新生仔期に polyriboinosinic-polyribocytidilic acid (polyI:C) を処置したマウスを作製し、成熟期に現れる行動障害が抗精神病薬により改善するかどうか評価した。新生仔期 polyI:C 処置マウスの成熟期にハロペリドールおよびクロザピンを投与した結果、polyI:C 処置マウスの感覚情報処理障害は両薬剤で改善した。不安様行動の増加、認知記憶および社会性行動の障害はクロザピンで改善したが、ハロペリドールでは改善効果が認められなかった。また、本研究では新生仔期の polyI:C 処置により成熟期で行動異常が生じるメカニズムを解明するため、新生仔期 polyI:C 処置マウスの成熟期の海馬におけるプロテオミクス解析を行った。その結果、Aldehyde dehydrogenase family 1 member L1 (ALDH1L1) のタンパク発現は増加し、Collapsin response mediator protein 5 (CRMP5) は減少した。以上より、新生仔期 polyI:C 処置マウスはクロザピンに感受性のある治療抵抗性の統合失調症動物モデルになり得ることが示された。また、polyI:C 処置による行動異常には海馬の ALDH1L1 および CRMP5 が関与する可能性がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 新生仔期 polyI:C 処置マウスの感覚情報処理、不安様行動および社会性行動の異常に対するクロザピンの改善効果は主に前頭前皮質、記憶障害に対しては海馬が関与していると考えられる。すでに新生仔期 polyI:C 処置マウスでは成熟期の前頭前皮質の神経突起密度が低下することを報告しているが、海馬における変化については今後検討する必要がある。
2. 新生仔期の polyI:C 処置により ALDH1L1 および CRMP5 のタンパク発現は変動するが、そのメカニズムを解明するためには ALDH1L1 や CRMP5 の mRNA 発現量の変化を明らかにする必要がある。
3. 新生仔期 polyI:C 処置モデルでは、潜在抑制および精神刺激薬による多動の増強が認められない点がこれまでの母体への polyI:C 処置モデルと異なる行動変化である。polyI:C 処置の効果が発達の時期により変化するかどうかについては、詳細に検討する必要がある。
4. 記憶障害の評価に関しては新奇物体認知試験の他にも Y 迷路試験でクロザピンの効果が見られている。感覚情報処理能力および不安様行動に関する他の行動試験については報告がないため、複数の行動試験法で実験結果を検証する必要がある。

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	北川 佳奈子
試験担当者	主査   副査 ₁ 木小 博資  副査 ₂ 貝淵 弘三  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. クロザピンの作用部位およびpolyI:C処置による神経突起密度低下の脳部位特異性について 2. PolyI:C処置によりALDH1L1およびCRMP5が変動するメカニズムについて 3. 母体マウスへのpolyI:C処置モデルと新生仔マウスへのpolyI:C処置モデルの相違点について 4. PolyI:C処置モデルの行動異常に対する抗精神病薬の効果に関して、他の行動実験を用いた検証の有無について <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>				