




学位論文審査の結果の要旨

令和 2 年 2 月 13 日

審査委員	主査	上野 正樹		
	副主査	三木 宗範		
	副主査	日下 隆		
願出者	専攻	医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入)
	学籍番号	16D707	氏名	Md. Razib Hossain
論文題目	MDGA1-deficiency attenuates prepulse inhibition with alterations of dopamine and serotonin metabolism: An <i>ex vivo</i> HPLC-ECD analysis.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

[要 旨]

我々の認知・思考・行動の基盤はシナプスを介した神経ネットワークにあり、シナプス形成制御機構の異常は自閉スペクトラム症 (ASD) や統合失調症などの精神神経疾患の原因の一つとなる。シナプスは興奮性シナプスと抑制性シナプスとに大別され、個々のニューロンの活動はこれら興奮性・抑制性両入力により規定される。こうした神経への興奮性入力と抑制性入力とのバランス (E/I バランス) は脳の高次機能発現に重要であり、E/Iバランスの偏移は「シナプス病 (synaptopathy)」とも総称されるこれら精神神経疾患に通底する分子病態として注目されている。願出者の研究室ではイムノグロブリンスーパーファミリーに属するGPIアンカー型細胞外タンパク質MDGAファミリー分子群を単離し、解析を進めてきた結果、MDGAファミリー分子群はシナプス形成抑制因子として機能すること、その機序は、シナプスの形成・維持に中心的な役割を果たしている後シナプス膜タンパク質であるNeurologinとの直接相互作用による機能阻害であること、さらに、その欠失によりE/Iバランスが偏移し、*Mdga1*の欠失は抑制性の、*Mdga2*の欠失は興奮性のシナプス形成の亢進をもたらすことを明らかにしている。ヒトの遺伝学的解析から、*Mdga1*は統合失調症と、*Mdga2*はASDとの連鎖が報告されており、願出者の研究室の解析により*Mdga2*欠失マウスにおいてASD様の表現型が観察されることを既に明らかにしている。そこで、本研究では*Mdga1*欠失マウスの表現型を解析し、統合失調症様の表現形が認められるかを検証するとともに、こうした精神神経疾患との密接な連関が知られている脳内モノアミン類の定量を行うことにより、*Mdga1*の欠失によりもたらされるE/Iバランス偏移がどのような影響を与えうるかを解析した。

近年、統合失調症では認知機能の障害が疾患の中核にあることが明らかにされつつある。統合失調症で障害される認知機能には記憶力と感覚情報処理能力があるが、記憶力については*Mdga1*の欠失により低下することを既に明らかにしている。そこで、*Mdga1*欠失マウスの感覚情報処理能力について解析を進めた。統合失調症患者で共通して認められる計測可能な感覚情報処理障害としてプレパルス抑制の低下が知られており、これはマウスにおいても計測可能である。聴覚刺激に対する硬直反応を指標に解析を進めたところ、*Mdga1*欠失マウスにおいてプレパルス抑制の有意な低下が認められた。これらの結果から、*Mdga1*欠失マウスにはヒトの連鎖解析から示唆された統合失調症様の表現型が認められることが明らかとなった。統合失調症等の精神神経疾患の発症機序として、現在使われている治療薬の作用機序から、ドーパミンなどのモノアミン系の異常が仮説として提示されている。そこで、*Mdga1*欠失マウス脳におけるノルアドレナリン・ドーパミン・セロトニンおよびその代謝物量の定量をおこなった。大脳皮質・線条体・海馬においてこれらモノアミン量をHPLC-ECD（電気化学検出高速液体クロマトグラフィー）により定量したところ、これらすべての*Mdga1*欠失マウス脳組織において、ドーパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸含有量が有意に高くなっていることが明らかとなった。組織中のドーパミン含有量それ自体には有意な差違が認められないことから、ドーパミンニューロンの質や量には変化はなく、ドーパミンの局所的代謝回転、すなわち、シナプスからのドーパミンの放出が*Mdga1*欠失マウスにおいて亢進していることが想定された。また、線条体においてセロトニンの主要代謝産物である5-ヒドロキシインドール酢酸量が有意に低下していることが認められ、線条体に投射するセロトニン神経の活動が低下していることが推測された。以上のことから、*Mdga1*欠失によりもたらされた抑制性シナプス増加によるE/IバランスのI側への偏移が、これらモノアミン系の全脳的あるいは一部機能領域におけるモノアミン系の活動異常を惹起しうることが明らかとなり、こうした変動が*Mdga1*欠失マウスにおける統合失調症様の表現形に寄与していることが推察された。今後、こうした変動に主要な役割を果たす神経経路の抽出・カテコール-O-メチル基転移酵素の機能亢進やモノアミン酸化酵素の機能低下の可能性を含む機序などを解析していくことにより、E/Iバランス偏移がもたらす高次脳機能異常の分子機序が明らかになるとともに、精神神経疾患の分子病態の一端にも迫っていけるものと考えられる。

以上のように、本研究は、E/Iバランスの高次脳機能維持における生理的重要性をそのモノアミン系への関与とともに明らかにしたものであり、精神神経疾患の分子病態の理解にあらたな知見を加えるものである。令和2年2月12日におこなわれた学位論文審査会において、上記発表に引き続いて質疑応答をおこない、実験系間の表現型の軽重差・サンプルサイズの妥当性・責任神経回路の同定・代謝酵素の関与を含む諸点について質疑がなされ、おおむね適切な回答が得られた。これにより、本学位論文審査委員会は、本論文を博士（医学）の学位に相応しいものと判定し、願出者を学位授与に値する見識と能力を有するものと認め、合格とした。

掲載誌名	Neuroscience Letters 第 716 巻		
(公表予定) 掲載年月	2019年 12月	出版社(等)名	Elsevier

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。