

論文審査の結果の要旨

氏名 前畑 佳納子

本論文は、マウス脳内において新規に発見したニューロステロイドがマウスの行動および脳機能に対して果たす役割について論じており、全5章で構成されている。

第1章では、当該分野における研究背景について概説されている。ステロイドの生合成経路や機能を説明し、それらのステロイドの中で論文提出者が着目した7 α -ヒドロキシプレグネノロン (7 α -OH-Preg) と7 α -ヒドロキシデヒドロエピアンドロステロン (7 α -OH-DHEA) は哺乳類において生理的役割が十分に解明されていなかったことが述べられている。

第2章では、本論文で用いた実験材料と実験方法が述べられている。

第3章では、7 α -OH-Preg および7 α -OH-DHEA の生理機能の探索についてまとめられている。論文提出者は、マウス脳内におけるステロイド生合成酵素の mRNA 発現の有無を探り、7 α -OH-Preg および7 α -OH-DHEA の生合成に必須と考えられる水酸化酵素 CYP7B1 の mRNA が海馬に強く発現していることを見出した。さらに、ステロイド本体の検出に向けて LC-MS/MS 分析方法の最適化を行い、negative mode の分析によって哺乳類の脳内に7 α -OH-Preg および7 α -OH-DHEA が存在することを明らかにした。一方、哺乳類におけるこれらのステロイドの生理機能を探るために、*Cyp7b1* KO マウスに対して種々の行動実験を実施した。その結果、明期の初期に *Cyp7b1* KO マウスは野生型マウスと異なる行動を示し、鬱様傾向が高くなること、また、空間記憶の長期保持ができないことを発見した。さらに、*Cyp7b1* KO マウスに7 α -OH-Preg および7 α -OH-DHEA を脳室内投与すると、空間記憶の長期保持効率が野生型マウスと同程度まで向上することを見出した。

第4章では、第3章の結果が要約され、それぞれの結果について十分な考察がなされている。論文提出者は、7 α -OH-Preg および7 α -OH-DHEA が記憶の長期保持を増強する仕組み、鬱様傾向の制御における CYP7B1 の役割、7 α -OH-Preg と哺乳類の行動量の関係、鬱様行動や長期記憶のような高次脳機能に時刻による違いが生じる生理的意義について議論し、今後の展望として受容体の探索に言及している。本研究は、哺乳類において新しいニューロステロイドを発見し、これらが動物の重要な脳機能の一つである長期記憶保持に関与することを明らかにした。このことから、本研究には新規性があり、意義があると考えられる。

第5章では、第2章から第4章までの研究結果や考察を踏まえた総括が述べられている。

なお、本論文に記述されている内容は、深田 吉孝 教授、清水 貴美子 助教、池野 知子 博士、衛 澤峰 氏、櫻井 文香 氏 (以上、東京大学)、高尾 敏文 教授、Qiuyi Wang 氏、Yue Pan 氏 (以上、大阪大学) との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を立案・遂行したものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって審査委員会は、博士 (理学) の学位を授与できると認める。