

審査の結果の要旨

氏名木内 拓

本論文では統合失調症の神経発達仮説に基づき周産期の感染を模した母体免疫賦活モデルマウス（MIA モデルマウス）を用いて、RNA-seq により前頭前野における遺伝子発現の探索的な解析が行われた。さらに、その結果として見いだされた発現変動遺伝子について組織学的な解析が行われた。上記研究により以下の結果が得られた。

1. 前頭前野の RNA-seq の結果、MIA 群で発現が低下した遺伝子は 56、上昇した遺伝子は 43 にとめた。Go 解析の結果、96 の生物学的プロセスにかかわる Go Term に発現変動遺伝子が有意に濃縮されていた。さらに GSEA 解析の結果、ドーパミン神経系にかかわるパスウェイに発現変動遺伝子が有意に濃縮していることが明らかとなった。確認された発現変動遺伝子のうち *Drd2* および *Adora2A* についてリアルタイム PCR による検証を行ったところ *Drd2*、*Adora2A* とも MIA 群では対照群と比較し有意に減少していた。これらの結果から、MIA モデルマウスの前頭前野においてドーパミン神経系に何らかの異常が存在することが示唆された。
2. 蛍光免疫染色による組織学的解析により発現変動遺伝子 *Drd2* の転写産物であるドーパミン D2 受容体陽性細胞の前頭前野での密度を計測したところ、対照群と比較し MIA 群では有意に密度が低下していた。さらに前頭前野における *Drd2* 陽性細胞がどのような種類の細胞であるかを検証するため、抗 CaMKII α 抗体および抗 GAD67 抗体を用いて二重蛍光免疫染色を行ったところ、ドーパミン D2 受容体および CaMKII α を共発現する細胞の密度は対照群と MIA 群の間で有意差を認めなかったがドーパミン D2 受容体および GAD67 を共発現する細胞密度は対照群と比較し MIA 群で有意に低下していた。上記より母体免疫賦活によりドーパミン作動性神経の入力を受ける GABA 作動性神経細胞に何らかの異常が生起されることが示唆された。

先行研究において、母体免疫賦活による精神疾患モデルマウスの前頭前野での GABA 作動性神経細胞の異常およびドーパミン神経系の異常は独立して報告されているものの、その関連について報告した研究は無く本論文が初となる。本論文において得られた結果は母体感染と統合失調症の発症およびその病態生理の関係を解明する上で重要な知見であった。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。