

論文審査の結果の要旨

氏名 中野 純

本論文は、概日時計によるマウス不安様行動の制御について記述したものである。イントロダクションでは哺乳類の不安様行動の未解明な点について本研究の背景が説明され、概日時計が不安を制御する可能性が議論されている。また本論文の目的及び意義について明確に記述されている。

結果の項において論文提出者は、まずマウス不安様行動が日内変動および概日変動することを見出し、概日時計の振動に必須の時計遺伝子である *Bmal1* の背側終脳特異的なコンディショナルノックアウト (cKO) マウスを用いてこの変動が背側終脳の概日時計により制御されることを明らかにした。論文提出者は続いて、視床下部の視交叉上核で量的に日周変動するシグナル伝達因子である SCOP (別名 PHLPP1 β) が不安様行動の概日制御に必須であること、および SCOP が扁桃体基底外側核 (BLA) において概日発現していることを見出し、BLA に発現する SCOP が不安様行動の概日制御に必須であることを BLA 特異的なウイルス投与を用いて示した。以上の結果から論文提出者は、BLA に発現する SCOP がマウスの不安様行動を増強する機能を持ち、SCOP が BLA で概日発現することによってマウス不安様行動に概日変動が作り出されると結論付けている。

ディスカッションにおいては本論文の結果の要約がされ、そののちに結果について十分な考察がなされている。論文提出者は本論文で背側終脳における概日時計および SCOP による不安の制御を明らかにしたことは極めて重要な意義を持つと主張し、その理由の一つとしてマウス不安様行動の概日変動がモノアミン系機能の概日変動による単純な制御では説明がつかないことを挙げている。この上に立ち、SCOP が AKT/GSK3 β 経路の調節を介し BLA におけるモノアミン応答性や LTP 形成効率を制御することによって不安様行動を制御しているのではないかと考察されている。また論文提出者は、背側終脳における時計破壊により躁様の行動異常が見られなかったことに注目している。*Bmal1* cKO マウスにおいて不安様行動がある時刻のレベルで一定に維持されていることから、背側終脳の概日時計は不安様行動を安定化するのではなく、むしろ積極的に不安の変動を作り出すのではないかと考察している。不安様行動試験のパラダイムごとに異なる変動パターンが観察されたことから、不安様行動が時刻変動することが生理的な意義を持つのではないかと議論されている。

本論文はマウス不安様行動が概日変動することを明らかにし、さらに BLA において SCOP が不安様行動を概日制御することを見出した。マウス不安様行動の概日変動および背側終脳の概日時計による不安様行動の制御、また SCOP による不安様行動の制御はいずれも新奇の発見である。哺乳類の不安制御を司る分子機構や神経ネットワークには未解明な点が多く、本論文は不安制御における 1) 背側終脳の概日時計の関与および 2) BLA において概日発現する SCOP の関与という不安制御の新奇側面を見出した点で、認知・情動に関連する神経科学の分野において非常に重要な貢献を果たすと判断できる。概日リズムの乱れに伴う気分障害は近年ますます問題となっており、確立した治療法や治療薬が存在しないことから、本論文の成果は社会的・医療的にも大きなインパクトを持つものと考えられる。

なお本論文に記述されている内容は深田 吉孝 教授、榛葉 繁紀 教授、清水 貴美子 助教との共同研究であるが、論文提出者が主体となって発案・実験検証したものであり、論文提出者の寄与が充分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。