

Comprehensive behavioral study of mGluR3 knockout mice: implication in schizophrenia related endophenotypes

藤岡, 竜太

<https://doi.org/10.15017/1500522>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（理学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名 : 藤岡 竜太

論 文 名 : Comprehensive behavioral study of mGluR3 knockout mice: implication in schizophrenia related endophenotypes

(mGluR3 ノックアウトマウスの系統的な行動解析: 統合失調症中間表現型との関連)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

統合失調症は幻覚、妄想、思考障害などの陽性症状や、感情の平板化、意欲・自発性の欠如、社会的行動障害などの陰性症状を来し、多くが思春期で発症し慢性に経過する精神疾患である。先行研究により統合失調症とグルタミン酸遺伝子群との系統的な関連解析を行った結果、*GRM3* (代謝型グルタミン酸受容体 3 型: mGluR3) 遺伝子と有意な関連を見出した。脳機能における *GRM3* の生理学的役割および統合失調症の病因に関する機能的役割を明らかにするために、mGluR3 ノックアウトマウスを作出し系統的な行動解析を行った。その結果、野生型マウスと比較して、mGluR3 ノックアウトマウスはオープンフィールドテスト、明暗選択テストおよび 24 時間ホームケージモニタリングテストで運動過多を示した。また、ポーソルト強制水泳テストにおけるストレス下での参照記憶の低下、恐怖条件付け文脈学習テストにおける文脈記憶の低下、T-迷路強制交替テストにおける作業記憶の低下も示した。運動過多および作業記憶の低下は統合失調症の中間表現型として知られている。記憶低下が認められたので、我々は mGluR3 ノックアウトマウスの海馬の CA1 領域におけるシナプス長期増強 (LTP) の評価によって、長期のシナプス可塑性を調べたが、野生型マウスと比較して LTP の変化は観察されなかった。このことから mGluR3 はマウス海馬の CA1 領域における LTP への関与は低いことが示唆された。また、運動過多に関して、ドーパミン系伝達の増加と関連づけられることが知られており、我々は mGluR3 ノックアウトマウスの側坐核における細胞外ドーパミン量を生体内でマイクロダイアリス法により測定した。その結果、野生型マウスと比較して mGluR3 ノックアウトマウスではメタンフェタミン作動性のドーパミン遊離が増大した。以上の結果から、グルタミン酸-ドーパミン相互作用の障害が mGluR3 ノックアウトマウスにおける運動過多などの統合失調症様行動の病態に関与していることが示唆された。