

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)
論文調査委員	主 査 九州大学 准教授 柴田 弘紀 副 査 久留米大学 教授 山本 健 副 査 九州大学病院 講師 野村 政壽

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、統合失調症の感受性遺伝子として同定されていたメタボトロピック型グルタミン酸受容体 3 型遺伝子 (*Grm3*) のノックアウト (KO) マウスを作製し、行動学的解析、電気生理学的解析および薬理的解析を行った結果を報告したものである。16 種類の試験からなる総合的な行動解析バッテリーの結果、*Grm3* の KO マウスでは、T 迷路試験 (作業記憶)、強制水泳試験 (参照記憶)、恐怖条件付け試験 (文脈記憶) などの記憶を評価する一連の試験において、いずれも有意な記憶の低下が確認できた。これを受けて、電気生理学的解析を行ったが、海馬における長期増強 (LTP) の有意な低下は確認できなかった。また、オープンフィールド試験、明暗選択試験、ホームケージ活動モニタリングなどの活動性を評価する一連の行動試験において、いずれも KO マウスで活動性の有意な上昇 (過活動、hyperactivity) が確認できた。これを受けて、メタンフェタミン投与による側坐核におけるドパミン放出を *in vivo* で測定したところ、KO マウスにおいてドパミン放出の有意な上昇を確認した。記憶の低下および過活動は、いずれも統合失調症の中間表現型 (endophenotype) として知られているため、本 KO マウスが統合失調症の症状の一部を正しく再現できていると結論した。さらに、統合失調症に見られる過活動が、グルタミン酸伝達系とドパミン伝達系の相互作用によって引き起こされていることが示唆された。

以上の結果は精神疾患の生物学的基礎研究として価値ある業績と認められる。また公聴会での発表は要領よくまとめられており、調査委員の質問にも適切に答えていた。よって、本研究者は博士 (理学) の学位を受ける資格があるものと認める。