

氏名	田中 麻衣子		
学位の種類	博 士 (生物科学)		
学位記番号	博 甲 第 9 4 5 8 号		
学位授与年月日	令和2年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	<i>In Vivo</i> Studies on the Regulation of Neuropsychiatric Behaviors via CRF and AMPA Receptor Signaling (CRF や AMPA 受容体シグナルを介した精神疾患様行動の制御に関する <i>in vivo</i> 研究)		
主査	筑波大学教授	博士 (理学)	千葉 親文
副査	筑波大学教授	博士 (医学)	千葉 智樹
副査	筑波大学教授	博士 (理学)	丹羽 隆介
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	澤村 京一

論 文 の 要 旨

本論文で著者は、動物の正常な行動や精神疾患様行動が、中枢神経系における単一の受容体シグナルによって制御されていることを、新規化合物を用いた薬理学的解析と様々な動物モデルを用いた行動解析により明らかにした。第1章ではCorticotropin releasing factor (CRF)シグナルに着目し、第2章ではAMPA型グルタミン酸受容体シグナルに着目した。

中枢神経系の機能やそれに基づく行動・心理は、神経伝達物質やホルモン、およびそれらの受容体の種類と発現する時期や部位により多様化すると考えられる。中枢神経系の機能異常は神経変性疾患や精神疾患などの主たる原因の一つであることから、各種神経シグナルの調節と行動との関連を明らかにすることは、疾患機構の解明に繋がることが期待される。

第1章において著者は、ほ乳類の身体的ストレス応答において中心的役割を担うホルモンであるCRFが、中枢神経系において神経伝達物質として働き、個体の行動制御に関わる可能性についてマウスを用いて調べた。CRFの投与経路を変える実験およびCRF受容体に対する複数の拮抗化合物を用いた実験により、中枢神経系に対するCRFの作用がマウスの自発運動量の増加および不安行動を惹起することを明らかにした。また、CRF₁受容体がこれらの行動変化に関わっていることを明らかにした。さらに、CRF₁受容体を標的とした中枢移行性の化合物が創薬対象として有望であることを示した。

第2章において著者は、脳内の興奮性シグナル伝達において最も重要な役割を果たすとされているAMPA型グルタミン酸受容体に着目し、この機能調節が統合失調症様行動に与える影響について調べた。

特に、痙攣惹起リスクを大幅に低減させた新規のAMPA受容体活性化調節薬TAK-137を用いて、陽性症状、陰性症状、および認知機能障害など統合失調症様行動を呈する種々の動物モデルの行動変化を解析した。その結果、AMPA受容体の活性化が、動物の自発運動量亢進を有意に抑制するとともに、社会行動低下を有意に改善することを明らかにした。このことから著者は、AMPA受容体の活性化が、統合失調症における陽性症状の改善、および陰性症状に含まれる社会性低下の改善に効果がある可能性を示唆した。著者はさらに、AMPA受容体の活性化が、動物の注意力を亢進するとともに、作業記憶障害を改善し、認知の柔軟性障害を改善する効果があることを明らかにした。このことから著者は、AMPA受容体の活性化が、統合失調症における認知機能の低下をも改善する効果がある可能性を示唆した。これまで、D2ドーパミン受容体を標的とする既存治療薬では、認知機能改善について十分な臨床効果が得られていない。著者は、AMPA受容体を介したグルタミン酸作動性シグナルの調節が、ドーパミン神経系とは異なり、認知機能の低下を含む統合失調症の様々な症状に影響したことから、AMPA受容体を介した共通メカニズムが複数の行動表現型に寄与しているのではないかという仮説を提起した。

以上より著者は、中枢神経系における単一の受容体を介した神経シグナルの変化が、動物の様々な行動に影響を及ぼすことを実験的に明らかにした。このことから著者は、本研究で利用した化合物のように、単一の受容体シグナルを特異的に調節できる薬理システムが、中枢神経機能の解明だけでなく、精神疾患における病態発症メカニズムの解明にも貢献できると結論付けている。

審 査 の 要 旨

著者は、動物の身体的ストレス応答に関わる内分泌経路を活性化するCRFが、脳（中枢神経系）内のCRF₁受容体を介して個体の自発運動量や不安行動量の増加に関わることを示すとともに、脳内CRF₁受容体を標的とする薬剤がこれらの行動変化を制御するのに有効であることを示した。これらは、今後の抗不安薬開発における指針ともなり得る重要な発見である。さらに著者は、AMPA型グルタミン酸受容体に対する新規の活性化調節薬TAK-137が、個体の統合失調症様行動を改善することを明らかにした。これは脳のAMPA型受容体の活性低下が統合失調症様行動の発現に関わることを示すとともに、TAK-137が効果的な治療薬になり得ることを示しており重要な発見である。これらの研究成果は、中枢神経系における単一の受容体シグナルの活性が、動物の正常な行動にとって重要であるとともに精神疾患様行動の原因にもなり得ることを示すもので、その学術的な意義はとても大きい。また、神経伝達物質や受容体シグナルの調節が行動変化に直接的に与える影響を*in vivo*で解析する薬理システムが、中枢神経機能の解明のみならず、精神疾患における病態メカニズム、特に疾患表現型を制御する主要な神経とその寄与範囲の解明に有効であることを示した点も重要である。本研究は、こうした解析システムの開発を後押しすることで、動物の行動変化に関わる脳内責任部位の神経活動や部位間のネットワークに関する動物生理学の基礎及び応用研究の発展に貢献するものとして高く評価できる。

令和2年1月27日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。