

甲 第 号

岡村和哉 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	和中 明生
論文審査担当者	委員	教授	杉江 和馬
	委員(指導教員)	教授	岡田 俊

主論文

Juvenile social isolation immediately affects the synaptic activity and firing property of fast-spiking parvalbumin-expressing interneuron subtype in mouse medial prefrontal cortex.

マウス内側前頭前野の高速スパイク型 parvalbumin 発現介在ニューロンの特定のサブタイプへの幼少期社会的孤立直後の影響

Kazuya Okamura, Hiroki Yoshino, Yoichi Ogawa, Kazuhiko Yamamuro, Sohei Kimoto, Yasunari Yamaguchi, Yosuke Nishihata, Minobu Ikehara, Manabu Makinodan, Yasuhiko Saito, Toshifumi Kishimoto.

Cerebral Cortex. 2023 Mar 21;33(7):3591-3606.

論文審査の要旨

幼少期の社会経験の欠如は成熟期の社会性障害に至ることが知られている。申請者はマウスにおいて生後 21 日から 2 週間の幼少期社会的隔離 (SI) が内側前頭前野の高頻度スパイク型 parvalbumin 発現介在 (FSPV) 神経と第 5 層錐体細胞 (PH 錐体細胞) の電気生理的活動にどのような影響を及ぼすかを検討した。PH 錐体細胞では興奮性の低下を認めしたが、その影響は限定的なものであった。一方 FSPV 神経への興奮性入力が増加しており、この神経の Type A サブタイプはその傾向がさらに顕著であることも明らかとした。SI は、その直後より主に FSPV 神経が関与する回路の発達の再構築を妨げており、最終的に成熟期の PH 錐体細胞が関与する回路に影響を及ぼすことが示唆された。公聴会では再社会化後の機能異常の悪化をどのように防ぎ得るのかという質問に対して、再社会化のストレスを減少させる段階的な介入が有用である可能性を回答した。Type A の FSPV 神経に特異的な分子群については GABA A 受容体の γ サブユニットなどが既に報告されており、今後これらの分子群をターゲットにした治療開発も目指したいと回答された。本研究は、社会情報処理に関連する内側前頭前野の回路発達について詳細な検討を行い、社会性障害の治療標的となる細胞種とその電気活動を同定したことから精神医学行動神経科学の発展に大きく寄与するものであり、博士 (医学) に値する研究であると評価する。

参 考 論 文

1. Juvenile Social Isolation Enhances the Activity of Inhibitory Neuronal Circuits in the Medial Prefrontal Cortex.

Kazuhiko Yamamuro, Hiroki Yoshino, Yoichi Ogawa, Kazuya Okamura, Yosuke Nishihata, Manabu Makinodan, Yasuhiko Saito, Toshifumi Kishimoto. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020 May 12;14:105.

2. Developmental dysregulation of excitatory-to-inhibitory GABA-polarity switch may underlie schizophrenia pathology: A monozygotic-twin discordant case analysis in human iPS cell-derived neurons.

Michihiro Toritsuka, Hiroki Yoshino, Manabu Makinodan, Daisuke Ikawa, Sohei Kimoto, Kazuhiko Yamamuro, Kazuya Okamura, Wado Akamatsu, Yohei Okada, Takuya Matsumoto, Kazumichi Hashimoto, Yoichi Ogawa, Yasuhiko Saito, Kyosuke Watanabe, Chieko Aoki, Ryohei Takada, Shin-Ichi Fukami, Kaori Hamano-Iwasa, Hideyuki Okano, Toshifumi Kishimoto. *Neurochemistry International*. 2021 Nov;150:105179.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに精神医学行動神経科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和6年3月5日

学位審査委員長

機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員

臨床神経筋病態学

教授 杉江 和馬

学位審査委員(指導教員)

精神医学行動神経科学

教授 岡田 俊