

乙 第 号

小森 崇史 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	井上 浩一
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

Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior

ミクログリアが分泌する脳由来神経栄養因子は内側前頭皮質の神経発達と社会性行動を制御する

Komori T, Okamura K, Ikehara M, Yamamuro K, Endo N, Okumura K, Yamauchi T, Ikawa D, Ouji-Sageshima N, Toritsuka M, Takada R, Kayashima Y, Ishida R, Mori Y, Kamikawa K, Noriyama Y, Nishi Y, Ito T, Saito Y, Nishi M, Kishimoto T, Tanaka KF, Hiroi N, Makinodan M. *Molecular Psychiatry*. 2024 Jan 19. doi: 10.1038/s41380-024-02413-y

## 論文審査の要旨

神経発達については近年社会性獲得でも臨界期が示唆されており、申請者は離乳後の母子隔離マウスの社会性行動の臨界期とそれらに関与する内側前頭前皮質(mPFC)の機能変化を検討した。まず、隔離による社会性低下と mPFC のミクログリア (MG) で BDNF 発現上昇が示され、同時に mPFC で興奮性(E)/抑制性(I)バランスの変化等が見られた。続いて MG-BDNF 発現を薬剤で制御する遺伝子改変マウスを作製したところ、母子隔離マウスと同様に社会性、mPFC の E/I バランスに異常があり、臨界期前の薬剤投与で BDNF を正常化するとそれらは正常化し、臨界期以降の BDNF の正常化でも行動等一部が改善した。また、遺伝子発現の解析では BDNF 過多による補体系分子の関与を示し、ヒト患者の末梢血マクロファージを用い、ヒトでも免疫系細胞による脳内 BDNF の異常がある可能性を示した。

公聴会における質疑応答の中で、これらの結論が mPFC 以外の脳領域での変化も検討した結果であることや複数の行動実験により評価していることが改めて詳細に示された。また、電離生理学的な神経細胞の低活性に対する解釈等基礎的な実験原理も十分理解していた。BDNF や補体の変化を標的とした今後のヒト患者への治療戦略については、それらを標的とした直接的な方法はない等臨床応用への限界の理解や磁気刺激による機能修飾が適応できる可能性等、考察も交えながら適切に回答された。

以上より、主論文は MG-BDNF が社会性の臨界期を制御するという画期的な発見を報告し、ネグレクト等で生じる社会性障害治療につながり得ることから、博士課程の学位論文としてふさわしいものであり、申請者は博士の学位を授与するのに十分なレベルに達していると考えられる。

## 参 考 論 文

1. Juvenile social isolation affects the structure of the tanycyte-vascular interface in the hypophyseal portal system of the adult mice  
Takemura S, Isonishi A, Horii-Hayashi N, Tanaka T, Tatsumi K, Komori T, Yamamuro K, Yamano M, Nishi M, Makinodan M, Wanaka A. *Neurochemistry international* 2023 Jan;162:105439
2. The effects of maternal separation on behaviours under social-housing environments in adult male C57BL/6 mice  
Endo N, Makinodan M, Mannari-Sasagawa T, Horii-Hayashi N, Somayama N, Komori T, Kishimoto T, Nishi M. *Scientific reports* 2021 Jan 12;11(1):527
3. Effects of the mode of re-socialization after juvenile social isolation on medial prefrontal cortex myelination and function  
Makinodan M, Ikawa D, Yamamuro K, Yamashita Y, Toritsuka M, Kimoto S, Yamauchi T, Okumura K, Komori T, Fukami SI, Yoshino H, Kanba S, Wanaka A, Kishimoto T. *Scientific reports* 2017 Jul 14;7(1):5481

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6月11日

学位審査委員長

分子生体構造科学

教授 井上 浩一

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