

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	滝 上 紘 之
論文審査担当者	主 査	生理学	岡 野 栄 之	
	解剖学	仲 嶋 一 範	内科学	鈴 木 則 宏
	生理学	柚 崎 通 介		
学力確認担当者：			審査委員長：仲嶋 一範	
			試問日：平成29年	6月 6日

(論文審査の要旨)

論文題名：Dysfunction of ventrolateral striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons impairs instrumental motivation
(腹外側線条体ドパミンD2受容体陽性中型有棘神経細胞の機能不全によって意欲が低下する)

本論文では、マウスの腹外側線条体（VLS）に存在するドパミンD2受容体（D2R）陽性中型有棘神経細胞（D2-MSN）の、美味しい餌を得ようとする意欲への関与のありようについて、ジフテリア毒素Aサブユニット（DTA）発現の開始及び停止を調節可能な遺伝子改変技術や、光遺伝学的技術を用いて検討された。VLSのD2-MSN機能の低下によって、美味しい餌を得ようとする意欲が低下することが示された。

審査では、*Drd2-tTA::tetO*-DTAマウス（D2-DTAマウス）において、D2-MSNの細胞死がVLSから始まる理由について質問された。明確な原因は不明であるが、テトラサイクリン調節活性化因子（tTA）の発現に偏りを認めないため、DTA発現における何らかの要因が考えられると回答された。DTAによる細胞死におけるミクログリア活性化の有無について質問された。活性化は認められたが、いずれの行動解析もミクログリアの活性が終息してから、もしくは終息するまで実施されたため、ミクログリア活性による結果の修飾は否定的であると回答された。意欲低下はハンチントン病の早期には生じないのではないかと質問された。ハンチントン病等の線条体関連疾患における意欲低下の頻度は4割程度と高くないものの、種々の精神症状が初発症状の一つとなる場合がある旨の記載も他で見られると回答された。VLSに対応するヒトの脳領域は何処かと質問された。側坐核の一部にあたると考えられるが、げっ歯類の腹側線条体におけるcore（概ね腹内側線条体にあたる）とshell（概ねVLSにあたる）に相当する領域間の境界がヒトにおいては確定していないため、VLSに相当するヒト脳の部位は未確定であると回答された。D2Rアゴニストの効果とD2-MSNの脱落による自発運動量増加の関係性について質問された。両者はD2-MSN機能低下という点で共通すると回答された。D2-DTAマウスと*Drd2-tTA::tetO*-ArchTEGFPマウス（D2-ArchTマウス）において同様の結果が出たのは双方の樹立に*Drd2-tTA*マウスが用いられたためであり、D2R陽性細胞以外における何らかの変化が両者の実験結果を同じ方向に修飾した可能性が残ると指摘された。D2-ArchTマウスにおいて変化が生じるのは黄色光照射領域に限られることから、その可能性は残るが低いと回答された。D2R陽性細胞へのgain of function実験は行わなかったのかと質問された。損傷実験としてまとめたため行わなかったと回答された。

以上、D2-DTAマウスの特性について不明な点が残るものの、臨床においても未解明な点が多く、治療介入の上で問題が起きやすいD2R陽性細胞と意欲との関係について明確な結果が示されており、臨床に直結する可能性が期待される有意義な研究であると評価された。

之 紘 上 淹

試問日：平成29年 6月 6日

以上、D2-DTAマウスの特性について不明な点が残るものの、臨床においても未解明な点が多く、治療介入の上で問題が起きやすいD2R陽性細胞と意欲との関係について明確な結果が示されており、臨床に直結する可能性が期待される有意義な研究であると評価された。