

論文審査の結果の要旨

本研究では、精神疾患モデルマウスや遺伝子変異マウスを用いて、神経可塑性や神経形成など脳機能構築や高次脳機能に関与しているグリア型グルタミン酸トランスポーター（GLAST）の機能的役割を検討し、その制御に着目した新規治療ターゲットの戦略の一助になる研究内容の学位論文である。

第1章では、ヒトにおいて精神異常を発現する非競合的 N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体拮抗薬のフェンシクリジン（PCP）を連続投与したマウスにおける精神行動障害の発現に、前頭前皮質におけるアストロサイトの活性化に伴った GLAST の過剰発現がシナプス間隙のグルタミン酸取り込みを促進させ、グルタミン酸作動性神経機能の低下を引き起こすこと、そのような行動学および神経化学的異常は、PCP を連続投与した GLAST ヘテロ接合体マウスでは認められないことを見出した。これらの知見から、遺伝的な GLAST の発現低下は、PCP を連続投与したマウスの行動異常の発現を抑制する上で重要な役割を果たしていることを明らかにした。

第2章では、グルタミン酸トランスポーター阻害薬（DL-threo- β -benzyloxyaspartate: DL-TBOA）を新生仔期や成体期のマウスの脳内に投与し、GLAST を機能的に低下させたマウスの成体期において、精神行動やグルタミン酸作動性神経機能を検討した。新生仔期に GLAST の機能を一時的に低下させると、成体期において情動行動や認知機能の障害、および大脳皮質や海馬における神経形態異常が惹起されることを見出した。また、DL-TBOA による新生仔期の細胞外グルタミン酸量の上昇は、成体期において前頭前皮質や海馬におけるグルタミン酸トランスポーターやアストロサイトの発現を増加させ、逆にシナプス関連分子の発現を減少させ、グルタミン酸作動性神経機能を低下させることを明らかにした。

学位論文としての条件を備えていると評価できる。従って、学位を授与することを
妥当なものと判断する。