

乙 第 号

鳥塚 通弘 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

報告番号	乙第	号	氏名	鳥塚通弘
論文審査担当者	委員長		教授	坪井 昭夫
	副委員長		教授	和中 明生
	委員		教授	西 真弓
	委員		教授	吉川 正英
	委員		教授	岸本 年史
				(指導教員)

主論文

Deficits in microRNA-mediated Cxcr4/Cxcl12 signaling in neurodevelopmental deficits in a 22q11 deletion syndrome mouse model

22q11欠失症候群モデルマウスの神経発達障害には、マイクロRNAが介在する Cxcr4/Cxcl12 シグナリングの欠損が寄与する

Michihiro Toritsuka, Sohei Kimoto, Kazue Muraki, Melissa A. Landek-Salgado, Atsuhiko Yoshida, Norio Yamamoto, Yasue Horiuchi, Hideki Hiyama, Katsunori Tajinda, Ni Keni, Elizabeth Illingworth, Takashi Iwamoto, Toshifumi Kishimoto, Akira Sawa, Kenji Tanigaki

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 第110巻 17442-17557頁

2013年10月発行

論文審査の要旨

22q11 欠失症候群は、出生約5000人に一人に発症する、染色体異常に起因する奇形症候群であり、有名な DiGeorge 症候群（副甲状腺・胸腺無形成症）は、本症候群の一部である。近年、成人に達する症例が増えた結果、22q11 欠失症候群は高い割合で精神疾患、特に統合失調症を併発することが報告されている。そこで申請者は、ヒト 22q11 欠失症候群のモデルマウス (Dfl/+ マウス) を用いて、統合失調症との関連を検討した。Dfl/+ マウスでは、幼若期の海馬歯状回が有意に小さく、歯状回での神経幹細胞の増殖には問題は無いが、Cxcr4/Cxcl12 シグナルを介した遊走性に異常があることがわかった。また Dfl/+ マウスでは、幼若期の大脳皮質における GABA 作動性介在ニューロンの分布にも異常が認められた。このマウスに Dgcr8 遺伝子を導入すると、介在ニューロンの遊走性がレスキューされ、更に、Dgcr8 ヘテロ欠損マウスでは、Dfl/+ マウスと同様な異常が認められた。これらの結果から、22q11 欠失症候群において統合失調症を発症させる原因遺伝子は、マイクロ RNA のプロセッシングに関与する Dgcr8 であり、本患者では、Dgcr8 の発現低下によるマイクロ RNA の発現低下が、発達期における介在ニューロンの遊走を障害し、大脳皮質の神経回路発達の遅延をもたらす可能性が示唆された。

参 考 論 文

1. Oligodendrocyte plasticity with an intact cell body *in vitro*
Manabu Makinodan, Aya Okuda-Yamamoto, Daisuke Ikawa, Michihiro Toritsuka, Tomohiko Takeda, Sohei Kimoto, Kouko Tatsumi, Hiroaki Okuda, Yu Nakamura, Akio Wanaka, Toshifumi Kishimoto
PLoS One 8(6): e66124, 2013.
2. Selective overexpression of *Comt* in prefrontal cortex rescues schizophrenia-like phenotypes in a mouse model of 22q11 deletion syndrome
Sohei Kimoto, Kazue Muraki, Michihiro Toritsuka, Shin-ichiro Mugikura, Kagemasa Kajiwara, Toshifumi Kishimoto, Elizabeth Illingworth, Kenji Tanigaki
Translational Psychiatry 2: e146, 2012.
3. Olanzapine stimulates proliferation but inhibits differentiation in rat oligodendrocyte precursor cell cultures
Sohei Kimoto, Aya Okuda, Michihiro Toritsuka, Takahira Yamauchi, Manabu Makinodan, Hiroaki Okuda, Kouko Tatsumi, Yu Nakamura, Akio Wanaka, Toshifumi Kishimoto
Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 35(8): 1950-1956, 2011.
4. Olanzapine increases cell mitotic activity and oligodendrocyte-lineage cells in the hypothalamus

Takahira Yamauchi, Kouko Tatsumi, Manabu Makinodan, Sohei Kimoto,
Michihiro Toritsuka, Hiroaki Okuda, Toshifumi Kishimoto, Akio Wanaka
Neurochemistry International 57(5): 565-571, 2010.

5. アルコール依存症者における前頭葉機能と心の理論

鳥塚通弘, 林竜也, 長徹二, 猪野亜朗, 森川将行, 根來秀樹, 原田雅
典, 岸本年史
精神医学. 48 卷, 1287-1292 頁, 2006.

6. 司法事例化したアスペルガー症候群が疑われる一例

鳥塚通弘, 森川将行, 林竜也, 太田豊作, 中川恵樹, 長内清行, 紀本
創兵, 岡田光司, 洪基朝, 徳山明広, 中田正樹, 吉村智恵, 山内崇平,
根來秀樹, 原田雅典, 法山良信, 飯田順三, 岸本年史
臨床精神医学. 34 卷, 1271-1278 頁, 2005.

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。

平成 26 年 3 月 6 日

学位審査委員長

脳神経システム医科学

教 授 坪井 昭夫

学位審査副委員長

分子機能形態学

教 授 和中 明生

学位審査委員

分子生体構造科学

教 授 西 真弓

学位審査委員

生体防御・修復医学

教 授 吉川 正英

学位審査委員（指導教員）

精神医学行動神経科学

教 授 岸本 年史