

甲 第 号

笹川 誉世 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	甲第号	氏名	笹川 誉世
論文審査担当者	委員長	教授	和中 明生
	委員	教授	齋藤 康彦
	委員	教授	西 真弓
	(指導教員)		

### 主論文

Long-term effects of maternal separation coupled with social isolation on reward seeking and changes in dopamine D1 receptor expression in the nucleus accumbens via DNA methylation in mice

母子分離ストレスが報酬探索行動に及ぼす影響と側坐核におけるドーパミン D1 受容体の DNA のメチル化機構を介した発現変化について

Takayo Sasagawa, Noriko Horii-Hayashi, Akinori Okuda, Takashi Hashimoto, Cho Azuma, Mayumi Nishi

Neuroscience Letters, Volume 641, Pages 33–39, 22 February 2017

## 論文審査の要旨

育児放棄や虐待など幼少期におけるストレスは、脳の構造・機能に影響を及ぼし、鬱病などの精神疾患への罹患率を高める。近年、被虐待経験者において報酬に対する感受性の低下を示すことが報告されているが、幼少期ストレスが報酬系に影響を及ぼす分子基盤は明らかになっていない。本研究では、幼少期ストレスモデルである母子分離を用いて、幼少期ストレスが報酬関連行動や報酬系神経回路に及ぼす影響について検討を行った。その結果、母子分離群の雌において、嗜好性食餌に対する報酬探索行動の低下と側坐核におけるドーパミン D1 受容体発現の低下が認められた。さらに、ドーパミン D1 受容体のプロモーター領域において、転写調節に関わる DNA メチル化の上昇が認められた。このことより、幼少期ストレスはエピジェネティックな機構を介して、側坐核におけるドーパミン D1 受容体の発現低下を引き起こし、報酬関連行動の異常を引き起こすことが示唆された。

本研究は、幼少期の養育環境が成長後の報酬関連行動及び報酬系神経回路に影響を及ぼす分子基盤の解明に寄与し、また幼児虐待が発症要因となる精神神経疾患の予防・治療法の開発に繋がる可能性を示唆しており、有意義な研究と評価され、博士（医学）の学位に値すると考える。

## 参 考 論 文

1. Bone marrow stromal cell sheets may promote axonal regeneration and functional recovery with suppression of glial scar formation after spinal cord transection injury in rats.

Akinori Okuda, Noriko Horii-Hayashi, Takayo Sasagawa, Takamasa Shimizu, Hideki Shigematsu, Eiichiro Iwata, Yasuhiko Morimoto, Keisuke Masuda, Munchisa Koizumi, Manabu Akahane, Mayumi Nishi, Yasuhito Tanaka.  
J Neurosurg Spine, 2017; 26(3):388-395.

2. Insights from extracellular matrix studies in the hypothalamus: structural variations of perineuronal nets and discovering a new perifornical area of the anterior hypothalamus.

Noriko Horii-Hayashi, Takayo Sasagawa, Mayumi Nishi.  
Anat Sci Int, 2016; 92; 1; 18-24.

3. A new area of the mouse anterior hypothalamus involved in septohypothalamic circuit.

Noriko Horii-Hayashi, Takayo Sasagawa, Mayumi Nishi.  
Interdisciplinary Information Science. 2015, 21: 243-251.

4. Development and Structural Variety of the Chondroitin Sulfate Proteoglycans-Contained Extracellular Matrix in the Mouse Brain.

Noriko Horii-Hayashi, Takayo Sasagawa, Wataru Matsunaga, Mayumi Nishi.  
Neural Plast, 2015; 2015:256389.

5. A newly identified mouse hypothalamic area having bidirectional neural connections with the lateral septum: the perifornical area of the anterior hypothalamus rich in chondroitin sulfate proteoglycans.

Noriko Horii-Hayashi, Takayo Sasagawa, Takashi Hashimoto, Takeshi Kaneko,  
Kosei Takeuchi, Mayumi Nishi.

Eur J Neurosci, 2015; 42:2322-2334.

6. Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation models in rodents.

Mayumi Nishi, Noriko Horii-Hayashi, Takayo Sasagawa.

Front Neurosci, 2014; 8:166.

7. Effects of early life stress on brain activity: implications from maternal separation model in rodents.

Mayumi Nishi, Noriko Horii-Hayashi, Takayo Sasagawa, Wataru Matsunaga.

Gen Comp Endocrinol, 2013; 181:306-309.

8. Developmental changes in desensitisation of c-Fos expression induced by repeated maternal separation in pre-weaned mice.

Noriko Horii-Hayashi, Takayo Sasagawa, Wataru Matsunaga, Yumiko Matsusue,  
Cho Azuma, Mayumi Nishi.

J Neuroendocrinol, 2013; 25:158-167.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに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 29 年 6 月 13 日

学位審査委員長

分子機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員

神経情報伝達学

教授 齋藤 康彦

学位審査委員（指導教員）

分子生体構造科学

教授 西 真弓