

博士論文の審査結果の要旨

専攻	医療・生命薬学専攻	分野	
学籍番号	14R3002	院生氏名	齋藤 淳美
通学キャンパス	大田原キャンパス		
論文題目	Involvement of K_{ATP} channels including Kir6.2 in regulation of emotional behaviors and stress responses 情動調節およびストレス応答における ATP 感受性カリウムチャンネル Kir6.2 の関与		
審査結果 (枠で囲む)	合格		不合格
<p><審査結果の要旨></p> <p>1. 主論文の概要と評価</p> <p>ATP 感受性カリウムチャンネル (K_{ATP}) は、チャンネルのポアを形成する内向き整流性カリウムチャンネルの Kir6.1 あるいは Kir6.2 と、調節サブユニットのスルホニル尿素受容体から構成されている。K_{ATP} を構成するサブユニットの中でも、Kir6.2 は脳内に広く分布しており、特に、情動行動やストレス応答に深く関与しているモノアミン神経が豊富に存在する脳部位に多く発現している。しかしながら、Kir6.2 の情動調節とストレス応答における役割についてはこれまでほとんど報告がない。そこで本研究では、Kir6.2 遺伝子欠損 (Kir6.2^{-/-}) マウスの情動性やストレス応答の特徴について、行動学および生化学的に検討した。また、野生型マウスを用いて Kir6.2 の脳内神経分布を免疫組織化学的染色法により検討した。</p> <p>Kir6.2^{-/-}マウスでは、4 種類の行動学的評価から情動性の低下や不安感受性の亢進がみられ、これらは雌性マウスで顕著であった。また、野生型マウスでは、Kir6.2 はセロトニン神経、ドパミン神経、ノルアドレナリン神経のモノアミン神経に分布した。これらの結果より、Kir6.2^{-/-}マウスでの情動行動変化には、脳内モノアミン神経系の機能変化が関与している可能性が示された。</p> <p>次に、急性拘束ストレス刺激後の血中コルチコステロン濃度を測定すると、Kir6.2^{-/-}マウスでは野生型より高値を示し、これは雌性 Kir6.2^{-/-}マウスで顕著であった。また、野生型マウスでは、Kir6.2 は海馬のグルココルチコイド受容体陽性細胞上に発現した。これらの結果より、Kir6.2 の欠損により海馬を介した視床下部 - 下垂体 - 副腎 (HPA) 系の調節機能に異常が生じ、ストレス応答に影響を及ぼしている可能性が示された。</p> <p>本研究は、国際医療福祉大学の動物実験委員会および組換え DNA 実験安全委員会の承認のもと、適切な実験計画により実施された。また、論証、論文形式も適切であると思われた。</p> <p>本研究の新規性と価値は、脳内モノアミン神経系および HPA 系を介した情動調節およびストレス応答において、Kir6.2 が重要な役割を担っている可能性を示唆したことと Kir6.2 の関与に性差があることを示したことである。これらのことは、本研究が今後、女性に多い情動障害や精神疾患の病態解明を目指すうえで大きく貢献する研究として高く評価できる。</p> <p>2. 審査経過と口頭試問の結果</p> <p>H30 年 1 月 19 日と 1 月 26 日に審査会を開催し、著者に論文の修正を求めたところ、論文は適切に修正された。また、2 回の審査会における口頭試問においても、著者は適切に応答した。</p> <p>3. 合否判定</p> <p>以上の結果から、審査会の審査員全員は本論文が著者に博士 (薬学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。</p>			
論文審査担当者	<p>主 査 角南 明彦</p> <p>副 査 八木 秀樹</p> <p>副 査 加藤 英明</p>		