



Alterations of GABAergic neuron-associated extracellular matrix and synaptic responses in Gad1-heterozygous mice subjected to prenatal stress

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-03-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Saran Sinha, Adya メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003535

論文審査の結果の要旨

胎生期ストレスや GABA 神経系の遺伝的異常は、それぞれ、統合失調症や自閉スペクトラム症のリスク要因として注目を集めているが、その関係性は未だ明らかとなっていない。そこで申請者は、両者の相互作用を調べるために、胎生期ストレスを受けた *Gad1* ヘテロ接合体マウスの成熟後の内側前頭前野において、GABA 神経系の形態学的変化と、電気生理学的変化について詳細に調べた。

胎生期ストレスを与えた生後 21 日目の *Gad1* ヘテロ接合体マウスの内側前頭前野において、形態学的手法を用いて GABA 細胞数、及び GABA 細胞関連細胞外マトリックスの形態学的変化を他群と比較した。さらに、電気生理学的手法を用いて、GABA 細胞から錐体細胞に入力する抑制性シナプスの電気生理学的変化についても他群と比較した。

形態学的には、胎生期ストレスを与えた *Gad1* ヘテロ接合体マウスにおいてのみ、内側前頭前野における GABA 細胞の減少と GABA 細胞関連細胞外マトリックスの減少が観察された。また、電気生理学的には、胎生期ストレスを与えた *Gad1* ヘテロ接合体マウスにおいてのみ、GABA 細胞から錐体細胞に投射する抑制性シナプスにおいて、誘発性抑制性シナプス後電位における誘発閾値の低下、抑制電位振幅の増強、抑制時間の遷延が観察された。

以上のことより、マウスにおいては、胎生期ストレスと GABA 神経系の遺伝的異常が相乗的に作用し、成熟期の GABA 神経系の形態学的変化と、電気生理学的変化を引き起こしていることが明らかとなった。ヒトにおいても、このような GABA 系の異常によって、興奮系と抑制系のバランスが崩れ、統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神症状を惹起することが推察された。

審査委員会では、胎生期ストレスと GABA 神経系の遺伝的異常の相乗的効果を世界で初めて明らかとした点を高く評価した。以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 佐藤 康二

副査 山末 英典

副査 矢尾 育子