

甲 第 号

山口泰成 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

	委員長	教授	杉江 和馬
論文審査担当者	委員	教授	伊藤 利洋
	委員(指導教員)	教授	岡田 俊

### 主論文

NARP-related alterations in the excitatory and inhibitory circuitry of socially isolated mice:  
developmental insights and implications for autism spectrum disorder

社会的隔離マウスの興奮性・抑制性回路における NARP に関連した変化：  
自閉スペクトラム症の病態に対する発達上の洞察と示唆

Yasunari Yamaguchi, Kazuya Okamura, Kazuhiko Yamamuro, Kazuki Okumura,  
Takashi Komori, Michihiro Toritsuka, Ryohei Takada, Yosuke Nishihata,  
Daisuke Ikawa, Takahira Yamauchi, Manabu Makinodan, Hiroki Yoshino,  
Yasuhiko Saito, Hideo Matsuzaki, Toshifumi Kishimoto, Sohei Kimoto  
Frontiers in Psychiatry. 2024 Jun 6:15:1403476.

## 論文審査の要旨

小児期や思春期にみられるネグレクトなどの社会的孤立が脳の発達に与えることが指摘されているが病態については十分解明されていない。本研究では、社会的隔離モデルとして幼若期隔離マウスを用いて詳細に解析し、社会行動を司る前頭前野における興奮性と抑制性ニューロンの活動バランスの変化の機序とその調節因子である NARP の関与を解明した。さらに、自閉スペクトラム症 (ASD) 患者において NARP の発現低下が確認され NARP が ASD の病態形成に関与する可能性を示唆した。公聴会では、NARP の脳での局在や行動解析との関連、NARP ノックアウトマウスにおける精神疾患様の病態発症の推測などの質疑を行ったが、いずれも的確かつ適切な応答が得られた。また、行動実験で隔離マウスが *stranger* の方に行かなくなる理由については、*familiarity* の形成や *stranger* への不安・緊張など多様な可能性について回答した。NARP から遅れて PV ニューロン発現が低下する臨床的意義には、NARP から PV ニューロン低下まで複数のステップが含まれ、早期介入や治療戦略の構築に貢献する可能性を述べた。以上より、本研究は精神医学行動神経科学における課題の一つである社会的孤立による精神疾患の病態への新たな知見を提供し、公聴会での質疑と合わせて学位に値すると考える。

## 参 考 論 文

1. Juvenile social isolation immediately affects the synaptic activity and firing property of fast-spiking parvalbumin-expressing interneuron subtype in mouse medial prefrontal cortex.

Okamura K, Yoshino H, Ogawa Y, Yamamuro K, Kimoto S, Yamaguchi Y, Nishihata Y, Ikehara M, Makinodan M, Saito Y, Kishimoto T.

Cereb Cortex. 2023 Mar 21;33(7):3591-3606.

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。

令和6年12月10日

学位審査委員長

臨床神経筋病態学

教授 杉江 和馬

学位審査委員

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員(指導教員)

精神医学行動神経科学

教授 岡田 俊