






(様式11)

論文審査の要旨 (課程博士)

生物システム応用科学府長 殿

審査委員 主査 田中 あかね   
副査 柴田 重信   
副査 田中 剛   
副査 田中 秀幸   
副査 宮浦 千里 

学位申請者	平成 <u>26</u> 年度入学 学籍番号 <u>14702101</u> 氏名 <u>松田 研史郎</u>
申請学位	博士 (生命科学)
論文題目	疾患特異的行動異常の抽出と定量を基盤とした末梢および中枢神経障害の解析 (Analysis of neurogenic disorders based on the quantification of disease-specific behavior)
論文審査要旨 (2,000字程度) <p>疾患特異的行動異常は、主に神経、筋、骨異常を伴う疾患によってみられる行動学的変化であり増悪化するに連れて顕在化する。特に動物モデルによる行動学的解析は、生理学的機能、分子機能評価、薬物効果の検討などを目的として使用される。しかし、動物モデルの行動学的異常を正確に特徴づけることが困難な疾患もある。そこで本研究では、その問題点が指摘されている神経障害性疼痛 (以下 NP)、アトピー性皮膚炎 (以下 AD) という神経障害を伴う疾患の動物モデルにおける行動異常抽出を行った。さらに、アトピー性皮膚炎モデル動物において見られた新たな特異的行動異常から中枢神経障害の病態解析を行った。</p> <p>NP は難治性慢性疼痛疾患で、痛覚過敏や異痛症を主症状とする。動物モデルにおける行動異常は、種々の刺激に対して逃避行動を示すまでの潜時や反応閾値によって評価されるが、実験者の主観性が強く反映され再現性に乏しく、解析に多くの労力を必要とする。そのため、NP の自動定量法が望まれている。そこで第 1 章では、歩様異常自動量化システム GAIT® の Swing time ratio (以下 STR、未処置後肢の Swing 時間 / NP を惹起した後肢の Swing 時間) 解析によって NP による接地逃避行動を自動定量する事で、NP の新規評価法としての可能性を検討した。その結果、STR は NP モデルにおいて有意に減少し、従来の方法と高い相関性を示した。次に NP に対して鎮痛作用を示すプレガバリンを単回経口投与した所、一時的な STR の改善と機械的及び温熱的痛覚閾値の改善が見られた。最後にプレガバリンの反復投与を行った所、薬物効果は試験終了時まで持続し、STR、機械的及び温熱的痛覚閾</p>	

値の改善が認められた。以上の事から、STR は NP に基づく痛覚閾値の変化を強く反映するのみならず、動的变化を抽出できる新規評価法であると示唆され、病態や薬効の評価に有用であると考察された。

AD による慢性的な搔痒と搔破行動は、病態形成及び増悪化の根幹をなしている。動物モデルにおける搔痒疾患の行動異常はビデオ記録によって解析されるが、持続的で高速の搔破行動は確認が困難で実験者への依存度が高く、環境的要因に左右され基準値が不明瞭であるため、客観的かつ再現性の高い定量法が望まれている。そこで第2章では、SPF 環境下では症状を呈さないが、Conventional (以下 Conv.) 環境下で飼育すると加齢と共に AD を自然発症する NC/Tnd マウスを使用し、フレーム間差分解析技術を利用した SCLABA<sup>®</sup>-Real による搔破回数の自動定量を行い、さらに免疫抑制剤タクロリムスの搔破行動に対する影響を解析した。また、皮膚重症度臨床症状もあわせて評点下した。SPF NC/Tnd マウスの搔破回数及び皮膚重症度臨床症状は、15 週齢に至るまで有意な変化を示さなかった一方、Conv. NC/Tnd マウスの搔破回数は週齢を追うごとに増加した。皮膚炎の臨床症状スコアは、6 -15 週齢にかけて増加し、そうは回数の増加と相関していた。タクロリムスの搔破回数に対する影響は、塗布開始 6 日目より認められ、試験終了時まで有意な減少が示された。一方、皮膚炎の臨床症状スコアは、塗布開始 9-15 日目に有意に減少した。以上の事から、SCLABA<sup>®</sup>-Real 解析は、病態や薬効を強く反映し、搔破行動を自動定量する評価手法として有用であると考えられた。

AD 患者は、鬱病を併発する事が知られている。動物モデルにおける鬱様症状の評価方法は、主に学習性絶望評価、活動性・不安様行動評価、嗜好性評価など複数の試験項目から多角的解析をする事が一般的である。しかし、特定の疾患に基づく鬱様病態の発症機構には不明な点が多い。そこで第3章では、NC/Tnd マウスを用い、AD に伴う鬱様病態の行動学的異常抽出と海馬依存性神経新生の病理組織学的解析を行い、さらに AD において鬱様病態を誘発する標的分子の解析を行った。その結果、Conv. NC/Tnd マウスは AD の発症時から重度の鬱様症状を示した。特に顕著な不安様行動がみられ、病理組織学的解析の結果、海馬歯状回における未成熟ニューロン数が有意に減少した。さらに IL-6 阻害剤を尾静脈投与した所、Conv. NC/Tnd マウスの鬱様症状の改善が認められた。以上のより、Conv. NC/Tnd マウスでは、AD の発症に伴って産生された過剰な IL-6 が末梢血を介し、海馬歯状回における神経新生を抑制し、鬱様行動を誘発する可能性が示唆された。

以上のように本研究では、NP による歩様異常、AD による搔破行動及び AD に続発する鬱様症状の特異的な行動異常に基づく病態解析を行った。しかし、動物モデルにおける行動学的異常が目的とする疾患の病態の全てを明らかにする訳ではないため、今後さらに多角的かつ包括的に解析を進める必要がある。