

氏名	三浦 章子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第583号
学位授与年月日	令和4年2月10日
審査委員	主査 教授 藤谷 昌司
	副査 教授 金崎 啓造
	副査 准教授 鞆嶋 有紀

### 論文審査の結果の要旨

新生児期のビリルビン代謝異常によって起こる新生児黄疸は、核黄疸に至らない場合であっても、のちに精神障害を引き起こす可能性がある。近年、この精神障害は Bilirubin-Induced Neurological Dysfunction (BIND) という疾患概念で認識されるようになったが、その詳細な病態機序は未解明である。Gunn rat は BIND のモデル動物として確立されており、今回 Gunn Rat における行動異常中でも「多動」に着目し解析を行った。

申請者らの先行研究により、多動の原因としてセロトニン伝達異常が示唆されていた。そこで、選択的セロトニン 2A 受容体アンタゴニストであるケタンセリンを Gunn rat に投与し、行動を観察したところ、多動が有意に改善した。次に、脳内セロトニン濃度とその代謝産物を測定したところ、前頭葉で有意に上昇が認められた。さらに、セロトニン作動性神経の起始核である縫線核において、セロトニン合成酵素 tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) 蛋白の発現量を解析したところ、有意に増加を認めた。これらの結果から、Gunn rat の多動の一因として前頭葉におけるセロトニン過剰伝達が明らかとなり、ケタンセリンはこの神経伝達を抑制することで、多動を抑制すると考えられた。これらの知見は今後臨床応用も期待できる成果であり、学術的価値が高いものとする。