



Title	Behavioral phenotypes and changes in brain gene expression in genetic and pharmacological mouse models of schizophrenia
Author(s)	米丸, ひなの
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105612
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (米 丸 ひ な の)

論文題名

Behavioral phenotypes and changes in brain gene expression in genetic and pharmacological mouse models of schizophrenia
(遺伝学および薬理学的統合失調症モデルマウスが示す行動異常と脳内遺伝子発現の変容)

論文内容の要旨

Schizophrenia is a severe psychiatric disorder with strong neurodevelopmental origins. This thesis employed complementary mouse models, the Df1/+ genetic model of 22q11.2 deletion syndrome and an environmental model based on neonatal N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor blockade, to investigate transcriptomic alterations underlying schizophrenia-relevant behavioral phenotypes.

Df1/+ mice exhibited selective contextual fear memory impairment with enhanced psychostimulant sensitivity. Hippocampal transcriptomic analysis revealed upregulation of synaptic signaling pathways alongside downregulation of translational machinery. Cross-species comparison with human schizophrenia postmortem hippocampus demonstrated remarkable conservation, with "regulation of postsynaptic membrane potential" emerging as the sole pathway significantly enriched across both species.

Neonatal NMDA receptor blockade produced a distinct behavioral syndrome characterized by locomotor hypoactivity, altered stress responsivity, and anhedonia. Multi-regional transcriptomic profiling revealed a transient suppression of cholesterol biosynthesis at postnatal day 21 across all examined regions, followed by region-specific molecular pathologies in adulthood: persistent proteostasis dysfunction in the medial prefrontal cortex, progressive myelination deficits in the nucleus accumbens, and glial activation accompanied by synaptic suppression in the dorsal hippocampus.

Systematic cross-model comparison revealed fundamental molecular divergence rather than convergence. NMDA receptor subunits and glial markers showed opposing regulation between models, and no pathway achieved consensus. However, shared upstream transcription factors suggested convergent epigenetic mechanisms driving divergent transcriptional outcomes.

These findings challenge unitary mechanistic interpretations linking genetic and environmental models through NMDA receptor hypofunction, demonstrating that etiologically distinct perturbations engage largely non-overlapping molecular processes. This molecular divergence may have implications for understanding the heterogeneous nature of schizophrenia-related pathophysiology.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (米 丸 ひ な の)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	栗 栖 源 嗣
	副 査	教 授	八 木 健
	副 査	教 授	八 十 島 安 伸
	副 査	教 授	小 山 内 実
論文審査の結果の要旨 統合失調症は約100人に1人が発症する精神疾患で、幻覚や意欲の低下、記憶力の障害など多様な症状を示す。発症には遺伝的要因と環境的要因の両方が関わるが、これらが脳内で同じ変化を引き起こすのか、異なる変化を引き起こすのかは未解明である。本研究では、遺伝的リスクを持つマウスと環境的リスクを受けたマウスの行動と脳内の遺伝子発現を比較した。その結果、前者は認知機能障害様異常、後者は陰性症状様異常と、異なる行動表現型を示した。さらに記憶に重要な脳領域である海馬を調べたところ、神経細胞の活動に関わる遺伝子群とグリア細胞に関わる遺伝子群が、両者の間で正反対の方向に変化していることが明らかになった。この結果は、同じ統合失調症でも原因が異なれば脳内の変化も異なることを意味しており、原因に応じた個別化治療の重要性を示す成果である。 以上より、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate 2.0”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。			