



Title	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide deficient mice show length abnormalities of the axon initial segment
Author(s)	岩橋, 美咲
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95926
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

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	岩橋 美咲
論文題名 Title	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide deficient mice show length abnormalities of the axon initial segment (下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド欠損マウスは軸索起始部の長さに異常を示す)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 神経軸索起始部 (AIS) は神経軸索の根元の領域であり、活動電位を発生させることで神経情報伝達のスタート地点となる。したがって、その構造の変化は神経活動に影響を及ぼす。近年AISの可塑性が着目されており、様々な脳疾患でAISの構造変化が報告されている。しかしながら、注意欠如・多動症 (ADHD) におけるAISの変化の報告は昨年度我々のグループによって報告されたもののみである。ADHD患者数は増加しているにもかかわらず、その病態メカニズムは未だ解明されていない。本研究は、ADHD様の行動を示すPACAP欠損マウスにおいてAISの変化を明らかにし、さらにはADHD治療薬によるAIS構造の反応性を検討した。これによって、ADHDの病態メカニズムの一端を明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 (1) PACAP欠損マウスと野生型マウスとの間でAISの構造に変化があるのかどうかを検討するため、両マウスを灌流固定し、脳を摘出した。脳切片を作製し、抗Ankyrin-G抗体で免疫組織化学染色を行い、AISを染色した。Imarisを用いてそれぞれのAISの長さを三次元的に計測したところ、PACAP欠損マウスの第一次体性感覚野においてAISの長さに異常があることが明らかとなった。 (2) PACAP欠損マウスにADHD治療薬であるアトモセチンを慢性的に投与することで、AISの長さの変化が緩和されるのかどうかを明らかにするため、PACAP欠損マウスと野生型マウスに2週間にわたってアトモセチンまたはSalineを投与した。Open field testを行い、PACAP欠損マウスの行動量がアトモセチンを投与することで減少することを確認した。その後、マウスの脳を摘出し、(1)と同様に抗Ankyrin-G抗体で免疫組織化学染色を行い、AISを染色した。Imarisを用いてそれぞれのAISの長さを三次元的に計測したところ、アトモセチンの投与によってAISの長さの異常が回復した。 〔総 括(Conclusion)〕 ADHD様の行動を示すPACAP欠損マウスでは、AISの長さに異常があることが明らかとなった。さらにその異常はADHD治療薬の慢性的な投与によって軽減されることも明らかになった。このことは、ADHD様行動を示す動物において、AISの異常が新たな表現型となる可能性を示した。また、ADHD治療薬によってAISの変化が緩和されたことから、AISの長さの変化とADHD様行動との関連性が見いだされた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 岩橋 美咲		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	片山 泰一
	副 査 大阪大学教授	工藤 喬
	副 査 大阪大学教授	島田 昌一

論文審査の結果の要旨

本研究は神経軸索起始部（AIS）の可塑性に着目し、注意欠如・多動症（ADHD）の病理メカニズムの一端の解明を目指したものである。AISは神経軸索の根元の領域であり、活動電位を発生させることで、神経細胞の情報出力の出発地点となる。AISは入力大きさによって長さを変化させて出力の強弱を調節することが分かっており、様々な疾患でAISの異常が報告されてきた。ADHDにおいては、げっ歯類モデルにおいてAISの異常があることが明らかになっているが、AISの異常がADHD様の行動と関連があるのかはまだ分かっていなかった。本研究では、ADHD様の行動を示すマウスにADHD治療薬を投与することで、AISの異常とADHD様行動の関連性を検討している。結果として、治療薬の投与がマウスのADHD様行動の改善と共にAISの異常も改善したことから、AISの異常とADHD様行動の関連を世界で初めて明らかにした。これは未解明であるADHDの病理メカニズム研究の発展が期待される結果であり、博士（医学）の学位授与に値する。