

審査の結果の要旨

氏名 草川 森士

本研究は、感覚情報処理におけるムスカリン性アセチルコリン受容体の役割を明らかにすることを目的とし、ムスカリン性受容体 KO マウス (M_2 KO、 M_4 KO、 M_2/M_4 KO マウス) について、行動学的解析 (プレパルス抑制試験、潜在抑制試験)、さらに生化学的解析を行い、下記の結果を得ている。

1. M_2 KO、 M_4 KO、 M_2/M_4 KO マウスについて、プレパルス抑制 (PPI) の解析を行ったところ、 M_2 KO マウスは野生型マウスと比べ PPI の亢進を示し、一方、 M_4 KO マウスでは PPI の減弱が認められた。また、 M_2/M_4 KO マウスの PPI は、野生型マウスと同様の PPI を示していた。
2. 脳幹の橋網様体におけるアセチルコリン遊離量を測定したところ、 M_2 KO マウスは野生型マウスと比べ、アセチルコリン遊離量が上昇していた。したがって、脚橋被蓋核から投射しているコリン作動性神経において、 M_2 受容体が自己受容体として機能していると考えられた。
3. 驚愕反射反応については遺伝子型間に差は認められなかったが、 M_2 KO マウスは微弱な音であるプレパルスに対する反射反応が、野生型と比べ亢進していた。
4. 非選択的ムスカリン性受容体拮抗剤であるスコポラミンの投与による、野生型および各サブタイプ KO マウスにおける PPI への影響は認められなかった。
5. M_4 KO マウスについて、注意・認知機能の検討として潜在抑制試験を行った。条件付けフリージング学習では、 M_4 KO マウスは野生型マウスよりも高い学習能力を示し、さらに M_4 KO マウスでは、条件刺激の先行提示が野生型よりも強く学習へ影響していたため、潜在抑制の度合いは、野生型よりも M_4 KO マウスで亢進していた。
6. 味覚嫌悪条件付け学習では、野生型および M_4 KO マウスはともに同程度の潜在抑制を示していた。しかしながら、 M_4 KO マウスでは野生型と比べ嫌

悪反応の回復に遅れが認められた。この結果は、**M₄KO** マウスにおける学習能力の亢進を示すものと考えられた。

以上、本論文はムスカリン性受容体 **KO** マウスの解析から、感覚運動ゲーティング、注意・認知機能における **M₂** および **M₄** 受容体の関与を明らかにした。本研究は、統合失調症などの精神疾患における病態生理の解明、疾患の治療法の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。