

## 本多 幾多郎 論文審査の要旨

論文題目 *Girk2* 遺伝子コンディショナルノックアウトマウス作製と表現型解析：チペピジンの画期的治療薬としての開発を目指して

### 審査内容

本論文では、チペピジンの抗うつ様作用における GIRK チャネルの関与を明らかにするために、さらには、GIRK チャネルの脳における役割を追求するために、脳特異的な *Girk2* 遺伝子コンディショナルノックアウトマウスを作製し、その表現型を様々な手法を用いて解析している。これまで、チペピジンの中樞作用に GIRK チャネルが直接関わっている証拠はなかった。そこで、本多氏は、CRISPER/Cas システムを用いて、*GIRK2<sup>flox</sup>* マウスを作製し、Nestin-Cre トランスジェニックマウスと交配することにより、神経特異的に GIRK2 を欠損する *GIRK2<sup>nes</sup>KO* マウスを作製した。*GIRK2<sup>nes</sup>KO* マウスは、中脳辺縁系や青斑核における GIRK2 発現が顕著に低下すること、うつ様症状の指標となる強制水泳試験における無動時間の短縮などの表現型を有することを明らかにした。さらに、本多氏は、*GIRK2<sup>flox</sup>* マウスとドーパミントランスポーター(DAT)-Cre マウスとの交配させることにより、ドーパミンニューロンにおける GIRK2 を低下させた *GIRK2<sup>DAT</sup>KO* マウスを作製した。このマウスにおいてもうつ様症状を示すことを明らかにした。電気生理学的な手法を用いて、*GIRK2<sup>DAT</sup>KO* マウスの腹側被蓋野の急性単離ドーパミンニューロンにおいて、ドーパミンによる刺激応答が認められないことも示している。

最終試験における質疑では、GIRK の生理的役割に関する質問等が出された。また、本研究知見の薬学応用へ向けた展望などについても議論された。本多氏からは概ね良好な回答がなされた。

以上、本論文は、GIRK チャネル研究及び新規の中樞性の疾患に対する治療薬開発に関する基礎的な情報を提供した優れた論文であり、博士学位論文にふさわしいと判断する。

審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文



審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦



審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志

