

氏名(本籍)	ながしま ふみあき 長島 史明 (埼玉県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 604 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	胎生期マウスの脳室帯の細胞接着損傷が大脳皮質形成へ与える影響
審査委員	教授 濃野 勉 教授 定平 吉都 教授 宇野 昌明

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

胎生期マウスの脳で起きている大脳皮質の層構造形成の過程を調べるために、マウス胚を用いて細胞接着因子であるカドヘリンに着目し、脳室面の細胞間結合の障害が脳形成に与える影響を調べた研究である。胎生 14.5 日 (E14.5) のマウス脳へ Ca^{2+} をキレートする EGTA を注入し、出産後 10 日目の新生児マウスの脳組織を凍結切片で調べている。対照群 (EGTA 0 mM) では形態異常はみられないが、30 mM 群では脳の形態異常と浮腫が観察された。大脳皮質の厚みが有意に小さくなり、脳室腔は拡大していた。大脳皮質の層構造については EGTA 処理群の上層部で actin 細胞骨格が疎になっており、Tuj1, VGluT2 のマーカーについても上層で疎な結合がみられた。大脳皮質各層のマーカーとして用いた Ctip2 (5 層) では陽性細胞には差はみられないが、SATB2 (2/3 層) の陽性細胞は EGTA 群で上層部へ偏在し、下層側の細胞が減少していた。この SATB2 は発生後期 (E14.5-16.5) に産生される神経細胞に発現するので、EGTA 処理による影響が現れている。しかし、これらの細胞は EGTA 処理群で上層に移動していることから大脳皮質層形成における inside-out の原理は保たれており、脳室帯の inside-out への関与の可能性は低いと考察された。これら基礎医学的研究の知見を示した主論文は実験動物の扱いを含めて全般にわたって適切に記述されており、学位論文として十分価値がある。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

胎生期マウスで脳室帯を組織構造の構築における細胞接着因子であるカドヘリンの影響を EGTA

を用いた実験で調べた研究であり、種々のマーカーを用いて大脳皮質細胞の層構造形成過程での挙動を明らかにしている。審査会でも指摘されたように高濃度 EGTA 処理後に直接カドヘリンの動態を見ているわけではないが、結果として層構造に関わる actin, Tuj1, VGluT2 さらに SATB2, Ctip2 などのマーカーが変動していることを明らかにしている。EGTA による脳室帯の障害で脳浮腫を呈し層形成への影響がみられているが、マーカーの挙動で見える限り脳室帯そのものは inside-out の原理に関与している可能性が低いことを示すなど、審査会では研究内容が解りやすく発表されていた。審査委員の質疑に対しても研究の背景を含めて的確に応答し、今後の研究遂行の能力も高いと判断される。審査委員の合議により、最終試験は合格であり学位授与に値すると判断された。