

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小澤 享弘

論 文 題 目

A mouse model of Timothy syndrome exhibits altered social competitive dominance and inhibitory neuron development

(Timothy 症候群モデルマウスは社会的競争優位性と抑制性神経細胞回路形成の異常を示す)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸 哉 


名古屋大学教授

委員

勝野 雅 央 

名古屋大学教授

委員

山田 清 文 

名古屋大学教授

指導教授

松下 正 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、Timothy 症候群 (TS) のモデルマウスである TS2-neo において、IntelliCage システムを用いて、集団飼育下での行動柔軟性と社会的競争優位性を検証するとともに、抑制性神経細胞を標識する事のできる VGAT-Venus マウスとの交配を行い、抑制性神経細胞における回路形成異常の検討を行った。また、シナプス数の評価のため、21 日齢マウス脳にて、プレシナプスマーカー (VGAT, VGluT1, VGluT2) の免疫染色を行い、バレル皮質で synaptic puncta の密度と面積を測定した。行動実験から、TS2-neo は行動柔軟性に変化はなかったものの、社会的競争優位性を示した。組織学的検討から、胎生期大脳新皮質で Venus 陽性抑制性神経細胞の増加と、発達期バレル皮質第 4 層における VGAT puncta 密度の増加、サイズの減少がみられた。この結果から、TS では、抑制性神経細胞の回路形成異常によって、興奮性神経と抑制性神経のバランスの乱れが生じ、自閉症症状を呈している可能性が示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャンネル (Cav1.2) における G406R 変異によって、カルシウム流入量が増加することで、 Ca^{2+} シグナリングの変化が起こると考えられる。特にカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ (CAMKs) は、 Ca^{2+} 流入量の変化による影響が大きな分子として知られる事から、TS2-neo では CAMKs 依存的な Ca^{2+} シグナリングが変化していると想定される。
2. Cav1.2 における G406R 変異によって、神経細胞では様々な異常が生じることが知られている。興奮性神経細胞では、細胞移動遅滞や分化異常、樹状突起退縮の変化が、マウスや TS 患者由来 iPS 細胞の実験から報告されている。抑制性神経細胞では、ヒト iPS 細胞スフェロイドを用いた実験から、細胞移動異常が調べられている。
3. TS2-neo マウスは、社会性の異常や常同行動という自閉症様行動を示す事が報告されている。今回 IntelliCage という行動実験装置を使用することで、集団飼育下での行動柔軟性や社会性を検証する事が可能となった。TS2-neo における集団飼育下での行動実験は報告されておらず、IntelliCage を使用する事で、TS2-neo の社会的競争優位性を示せた。

本研究は、 Ca^{2+} シグナリングと自閉症病態との関係を解明する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小澤享弘
試験担当者	主査	豊岡伸哉 	副査 ₁	勝野雅夫 
	副査 ₂	山田清文 	指導教授	松下 正 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. TS2-neoマウスにおいて、高い競争的優位性を示す原因となる分子メカニズムについて 2. 神経細胞において電位依存性Ca²⁺チャネルG406R変異型が起こす表現型 3. IntelliCageを用いる事で得られる新規知見に関して <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、臓器病態診断学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				