

## 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 池上 暁湖

論 文 題 目

Microglial process dynamics depend on astrocyte and synaptic activity

(ミクログリア突起動態はアストロサイトおよびプレシナプスの  
Ca<sup>2+</sup>活動に応じて変化する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 宮田 卓樹  
名古屋大学教授

委員 澤田 誠  
名古屋大学教授

委員 久場 博司  
名古屋大学教授

指導教授 和氣 弘明

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

本研究では、ミクログリアの突起の進展・退縮の生理的意義について、神経細胞軸索終末部（プレシナプス）およびアストロサイトとの相互作用に着目し、マウス生体脳一次運動野の2光子顕微鏡観察と数理的画像解析を行った。プレシナプス・アストロサイト足突起にカルシウム感受性蛋白を発現させ、両者のCa<sup>2+</sup>活動の大小と周辺ミクログリアの突起動態とを撮影し、その相関を調べた。結果、ミクログリアの突起先端はより強いCa<sup>2+</sup>活動を示すプレシナプス・アストロサイト周辺に誘引され、長く留まることがわかった。さらにCa<sup>2+</sup>活動と突起進展との正の相関はプレシナプスとの間でより強く、アストロサイトの周囲では突起の滞在時間が長い傾向が認められた。上記より、ミクログリアの突起が脳内の多細胞から異なるシグナルを受け取り相互作用していることが、その動態に反映され得る可能性が示唆された。

本研究について、以下の点を議論した。

1. 他細胞への感受性についてミクログリア間の多様性があるかという点において、近年抑制性神経細胞に指向性を持つGABA<sub>B1</sub> receptorを持つ特殊なミクログリアの存在が発達期のマウス体性感覚野にて報告されている。今回は異なる投射元をもつ神経細胞の構成要素や血管など、可視化しきれていない要素があった。よって皮質において特定のシグナルを受けやすいミクログリアあるいは突起が存在する可能性は高く、工夫により今後検討可能と考える。
2. ミクログリアの突起は常に進展退縮や分岐を繰り返すことで脳実質を隈なく行き来している。今回Ca<sup>2+</sup>活動により評価したシグナル放出が起こると、突起はその方向に向かっていき滞在した。論文に含めていないが突起がこのように滞在した箇所において、樹状突起スパインが出現、あるいは消失するという現象を確認でき、この接触とシナプス可塑性に関与は複数の既報で示唆され続けている。今回定量した異なる突起動態が、スパインの出現と消失という真逆の現象に関与することも考えられる。
3. プレシナプス、アストロサイトともにATPを放出し、これは強力なミクログリアの突起の誘引因子である。両者で突起動態の傾向が異なったのは、プレシナプスからは神経伝達物質、アストロサイトからはケモカインを含むグリオトランスミッターをはじめとする、ミクログリアに感受性がある因子が出ているためと考える。
4. ミクログリアはその突起により様々な脳内細胞構成要素と接触でき、受容体も豊富に備えている。学習や記憶などにおける緻密なシナプスの調節に貢献している可能性が、突起先端の動態と他細胞の構成要素の一部という局所における観察から示唆された。ただしこの相互作用がどこまで局所的であるかなど、その機序の詳細は今後も検討しなくてはならない。

以上、適正な議論がなされたことにより、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	池上 暁湖
試験担当者	主査 宮田 卓樹	副査 <sub>1</sub> 澤田 誠	
	副査 <sub>2</sub> 久場 博司	指導教授 和氣 弘明	
(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"><li>1. 大脳皮質に内在するミクログリアの多様性について</li><li>2. 脳内他細胞との相互作用という観点において、ミクログリアの突起が果たす生理機能について</li><li>3. 細胞間相互作用時に働くシグナルについて</li><li>4. 将来の展望として、上記相互作用の結果、ミクログリアの細胞突起が神経回路の可塑性に果たしうる役割について</li></ol> <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、分子細胞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>			