

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 青山 雄紀

論 文 題 目

Prenatal Nicotine Exposure Impairs the Proliferation of Neuronal Progenitors, Leading to Fewer Glutamatergic Neurons in the Medial Prefrontal Cortex

(胎生期のニコチン暴露は神経前駆細胞の増殖を障害し、内側前頭前皮質のグルタミン酸作動性神経細胞の減少を誘発する)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

貝 淵 弘三 

委員

名古屋大学教授

尾崎 信天 

委員

名古屋大学教授

加藤 昌志 

指導教授

名古屋大学教授

山田 清文 

論文審査の結果の要旨

胎生期のニコチン暴露は胎児の脳構造やその機能に長期的な影響を与えると考えられるが、そのメカニズムについては未だ不明な点が残されている。

本研究では、胎生期のニコチン暴露による脳機能障害のメカニズムを明らかにするため、胎生 14 日目から出生日 (E14-P0) までの期間、妊娠マウスにニコチンを投与して生まれた仔マウスの脳機能について、神経組織学的および神経化学的解析を行うとともに、生育後のマウスを用いて行動薬理的解析を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。





1. 胎生期のニコチン暴露により、生育後の前頭前皮質のグルタミン酸含量および細胞外グルタミン酸遊離量の減少とグルタミン酸作動性神経細胞数の減少が認められた。一方、各脳領域での GABA 含量には変化は認められなかった。
2. 胎生期のニコチン暴露は神経細胞の移動には影響せず、神経前駆細胞の増殖を抑制した。このニコチンの作用は $\alpha 7$ ニコチン受容体アンタゴニストにより拮抗された。
3. 胎生期のニコチン暴露により、脳室帯および脳室下帯において Pax6、Tbr2、PCNA、pH3 陽性細胞数が減少した。
4. 胎生期のニコチン暴露により、脳室帯および脳室下帯に存在する神経前駆細胞の細胞周期は延長した。
5. 胎生期にニコチン暴露を受けたマウスは、生育後に学習記憶障害および不安様行動を示したが、D-サイクロセリンの全身投与によりその障害は改善した。
6. D-サイクロセリンの前頭前皮質への微量注入により、胎生期にニコチン暴露を受けたマウスの学習障害は改善したが、不安様行動には改善が認められなかった。

本研究は、妊娠中の喫煙が胎児の脳発達および神経精神機能に与える影響とその機序、ならびに薬物療法を示唆する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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	青山 雄紀
試験担当者	主査	貝淵弘三  尾崎信久  加藤昌志 		
	指導教授	山田清文 		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 胎生期における脳内ニコチン受容体の発現と分布について
2. 神経幹細胞に対するニコチンの影響について
3. 大脳皮質層構造の特徴とその形成機構について
4. グルタミン酸受容体の構造と機能ならびに薬理学的特性について

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、医療薬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。