

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 内 村 佳 子

論 文 題 目

Requirement of keratan sulfate proteoglycan phosphacan with a specific sulfation pattern for critical period plasticity in the visual cortex

(特定の硫酸化パターンをもつケラタン硫酸プロテオグリカンホスファカンの大脳視覚野臨界期における必要性)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

久場 博司 

委員

名古屋大学教授

山中 有弘 

委員

名古屋大学教授

山中 宏二 

指導教授

名古屋大学教授

門 松 健治 

論文審査の結果の要旨





本研究は細胞外糖鎖の一種であるケラタン硫酸 (KS) の眼優位性神経可塑性における機能的役割を明らかにすることを目的とし遂行された。野生型マウス大脳皮質視覚野において R10G 抗体で認識される KS の発現および局在を明らかにした。また KS 合成酵素である GlcNAc6ST1 を遺伝子欠損 (KO) するマウスの大脳皮質視覚野において、KS の発現が野生型マウスに比べて約 50% 減少することを確認した。GlcNAc6ST1 KO 感受性期マウスを 6 日間片眼遮蔽し、両眼視領域での視覚誘発電位を測定したところ、野生型マウスで観察される非遮蔽眼刺激により誘発される電位が観察されなかった。T 型カルシウムチャネル依存性長期増強 (T-LTP) を切片標本において測定したところ野生型で観察される T-LTP が GlcNAc6ST1 KO マウスでは観察されないことが明らかとなった。また脳切片標本を KS 分解酵素ケラターゼまたは抗ホスファカン抗体で処理すると T-LTP が観察されなかった。一方、GlcNAc6ST1 KO マウス切片標本に TNF α を加えると T-LTP の回復が観察された。以上の結果より、ホスファカン上の R10G 抗体で認識される低硫酸化型 KS が視覚野臨界期の眼優位性神経可塑性において機能的役割を担うことを示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. GlcNAc6ST1 KO マウスにおいて TNF α 添加による T-LTP の回復が観察されたことから、KO マウスにおける TNF α の産生減少の可能性が考えられた。しかし、脳における TNF α の量はごく少量で測定が困難であることから、野生型との違いは未だ明らかにされていない。膜結合型 TNF α の遊離を担う TACE の酵素活性は両マウス間で差は見られなかった。他のグリコサミノグリカンと同様に KS もいくつかの成長因子やサイトカインと結合しその働きを調節することが知られている。KS と TNF α が相互作用をして、TNF α 三量体の安定化や分解からの保護あるいは細胞外における保存庫の役割を果たしているのではないかと考えられた。
2. GlcNAc6ST1 KO マウスの大脳皮質視覚野 2/3 層の錐体細胞において T 型カルシウムチャネルを流れるカルシウム電流を測定したところ、野生型マウスと差は見られなかった。KO マウスにおける T-LTP の欠失が、T 型カルシウムチャネル機能欠損以外の原因により引き起こされている可能性が示唆された。
3. 臨界期において非遮蔽眼刺激により誘発される電位の増大のメカニズムは T-LTP と考えられている。野生型マウスで T-LTP は臨界期には観察されるが、成体では観察されない。成体における電位の増大のメカニズムは NMDA 受容体依存性 LTP であると報告されている。GlcNAc6ST1 KO マウスでは、T-LTP の欠失異常が観察されるが、NMDA 受容体依存性 LTP は正常であると考えられた。

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	内村 佳子
試験担当者	主査 久場 博司  山中 育弘  山中 宏二 			
	指導教授 阿部 健治 			

(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. TNF α とケラタン硫酸の眼優位性神経可塑性における機能的関連性について
2. GlcNAc6ST1 遺伝子欠損マウス大脳皮質視覚野におけるT型カルシウムチャネルの機能について
3. GlcNAc6ST1 遺伝子欠損マウス単眼遮蔽後、非遮蔽眼刺激により誘発される電位の増大が臨界期では観察されないにもかかわらず、成体マウスでは観察されるという点について

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、分子生物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。