

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 伊藤 研悠

論 文 題 目

**Lack of Fgf18 causes abnormal clustering of motor nerve terminals at the neuromuscular junction with reduced acetylcholine receptor clusters**

(Fgf18 の欠損は神経筋接合部におけるアセチルコリン受容体減少を伴った運動神経終末の非特異的クラスタリングの原因となる)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

岡島 徹也 


名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 


名古屋大学教授

委員

平 田 仁 

名古屋大学准教授

指導教員

西田 佳弘 

## 論文審査の結果の要旨

今回、マウス脊髄前角細胞に高発現する遺伝子を次世代シーケンサーにて網羅的に解析した結果、Fibroblast growth factor18 (Fgf18) が高発現であることがわかった。これより Fgf18 の神経筋接合部 (NMJ) での作用を調査した。マウスの前脛骨筋にある NMJ に FGF18 蛋白があることを染色で確かめた。さらに quantitative RT-PCR を用いて野生型マウスの横隔膜に Fgf18 が胎生期 13.5 日に高発現していることを認めた。加えて Fgf18 欠 (KO) マウスの横隔膜では NMJ 発現に関連する遺伝子 (Chrne, Colpq) が減少していた。また KO マウスの横隔膜においてアセチルコリンレセプターの面積が野生型マウスと比較し 1/3 に減少していた。電子顕微鏡にて NMJ 微細構造を観察すると、KO マウスでは前シナプス領域が肥大し、synaptic vesicle がまばらになっていた。この結果、Fgf18 は胎生期にアセチルコリンレセプター集積と NMJ 形成に重要な役割を担っていることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Fgf receptor (Fgfr) の NMJ での発現を次世代シーケンサーにて網羅的に解析した。その結果、Fgfr1, Fgfr4, Fgfr2 の順に発現していた。Fgfr3 は発現を認めなかった。Fgf18 の receptor としては Fgfr3 がメインとされる。これらより Fgfr3 は直接的に NMJ に働くのではなく MEK 経路などを介して働きかけることが考えられる。

2. Fgfr 遺伝子変異による疾患として軟骨無形成症、Crouzon 症候群、Apert 症候群などが言われている。特に軟骨無形成症は Fgfr3 の変異にて生じると言われる。当教室において drug repositioning にて軟骨形成を補助する drug 候補があり調査をしている。本論文の Fgf18 も Fgfr3 を receptor とすることから軟骨や骨形成に関与すると言われている。

3. マウス胎児から分離した脊髄前角細胞を培養した primary motor neuron を用いて神経軸索伸長を調査した。FGF18 リコンビナントを投与したが有意な神経軸索伸長を認めなかった。これらより、NMJ への作用は認めるが motor neuron への作用は認めない結果であった。

以上の理由より、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	伊藤 研悠
試験担当者	主査	岡島 徹也 (岡島)		
	指導教員	西田 佳弘 (西田)		

## (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. Fibroblast Growth Factor Receptorの神経筋接合部に関して調査したか。
2. Fibroblast Growth Factor Receptorによる疾患に関して知る所を述べよ。
3. Fibroblast Growth Factor18の神経軸索伸長に対する作用を述べよ。

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、整形外科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。