

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 吳 起

論 文 題 目

Visualization of *Arc* promoter-driven neuronal activity by magnetic resonance imaging

(磁気共鳴イメージング (MRI) を用いた *Arc* プロモーター活性に基づく神経活動履歴の可視化)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山中 宏二 


名古屋大学教授

委員

竹本 さやか 

名古屋大学教授

委員

尾崎 紀人 

名古屋大学教授

指導教授

澤田 誠 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、神経活動に連動して発現が増大する *Arc* プロモーター制御下で Ferritin-mKate2 を導入したマウス個体を用いることにより神経活動を MRI で直接可視化することができることを示した。AFM マウスを Pilocarpine で刺激すると、海馬および大脳皮質の神経細胞において Ferritin-mKate2 融合タンパク質の発現が速やかに増加し、24 時間までに元に戻った。海馬や大脳皮質には数種類のムスカリン受容体が発現していることが知られているので、今回観察できた MRI 信号の変化は非選択的ムスカリン受容体アゴニストである Pilocarpine に対する直接的な神経応答と、それに伴う 2 次的な神経活動の両方を可視化していると考えられる。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の実験では、Ferritin-mKate2 融合タンパク質の発現と MRI で見られる T2 強調画像陰性信号増強効果の間にピークギャップが生じることが判明した。細胞内の鉄濃度を調べてみると、細胞内の鉄濃度が最大となるタイミングに一致して MRI の信号増強が増大することがわかった。これらのことから、細胞内の鉄濃度の調節系などの働きにより、誘導された Ferritin-mKate2 融合タンパク質と鉄の結合に時間がかかることでタイムラグを生じている可能性が考えられた。
2. 先行研究から細胞膜の透過性を向上させると MRI の信号増強が向上することが明らかになっている。また、生体膜を介した鉄輸送に関わる Transferrin 受容体を過剰発現させることで細胞内の鉄の取り込みを向上させられることが報告されているので、Transferrin 受容体と Ferritin とをレポーターとして共発現させることで、生じているピークギャップを短縮させられる可能性がある。
3. 本手法は神経活動の履歴を直接的に見ることができるので、認知機能などの高次機能発現における神経系メカニズムの解明や神経変性疾患など種々の病態における神経活動変化の分析など多岐にわたり役立てられると考えられる。

本研究は、*Arc* プロモーター制御下で Ferritin をレポーターとして発現させることにより、*Arc* プロモーター活性に基づく神経活動を MRI で非侵襲的に可視することに成功した。

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	吳起
試験担当者	主査	山仲 光二 	竹本 さやか 	尾崎 紘子 
	指導教授	澤田 誠 		
(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. ピークギャップを生じる原因について 2. 未来の改善策について 3. その手法の応用について <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、薬物動態解析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>				