

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 小早川 晃範

論 文 題 目

CTGF/CCN2 facilitates LRP4-mediated formation of the embryonic neuromuscular junction

(CTGF/CCN2 は LRP4 を介した胎生期の神経筋接合部の形成を促進する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

木山 博資 

名古屋大学教授

委員

山田 清文 

名古屋大学教授

指導教授

今釜 史郎 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、神経筋接合部に存在しており、その働きについて不明確な点の多い Connective tissue growth factor (以下 CTGF/CCN2) というたんぱく質の存在に注目し、その役割について検討した。そもそも胎生期の CTGF の mRNA の発現量は、胎生期に筋肉側で徐々に増加していき、特に E17.5 付近でピークを迎えることが分かった。

CTGF/CCN2 の役割としては LRP4 と直接結合し LRP4 が細胞膜上に安定して存在することを促進している。さらには LRP4 と MuSK との結合も促進させ、Agrin と協調的に働くことにより MuSK のリン酸化を誘導し、最終的に AChR の clustering を誘導していることが示唆された。

本研究によって CTGF/CCN2 は神経筋接合部に存在することで、その形成や成熟において重要な役割を持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. CTGF/CCN2 においてはノックアウト (ホモ) マウスは出生し 10~12 週頃に死亡することが多いが、ヘテロタイプはワイルドタイプと同じ表現型 (つまり異常なし) である。
2. CTGF/CCN2 は基本的にはどの臓器にも発現している。つまり神経筋接合部に特異的なわけではない。しかし、臓器ごとに量は異なり、筋肉、骨髄や免疫系に特に多く存在している。中でも筋肉ではその多くが神経筋接合部に多く存在している。
3. 電気生理の結果としては、CTGF/CCN2 欠損マウスでは機能低下を示す結果であったが、本研究では出生前のマウスを対象にしているため、表現型としては不明である。
4. CTGF/CCN2 は胎生期である E17.5 で発現量がピークを迎え、E18.5 以降は減少する。おそらく、出生が近づくにつれて、臓器の成熟にラストスパートをかけているのではないかと考察しているが、現時点ではこの発現パターンの意味を検討するのは難しいと思われる。

本研究は、神経筋接合部に存在する CTGF/CCN2 の働きを解明し、重要な知見を提供した。

以上の理由より、本研究は博士 (医学) の学位を授与する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	小早川 晃範
試験担当者	主査	勝野 雅夫	副査 ₁	木山 博資
	副査 ₂	山田 清文	指導教授	今釜 史郎
(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. CTGF/CCN2 のヘテロタイプの表現型について2. CTGF/CCN2 の発現について (神経筋接合部に特異的かどうか)3. 電気生理の結果は表現系にも機能低下を示すのかについて4. 発現パターンは何を示しているのか <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、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。</p>				