

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	藤 村 公 乃
論文審査担当者	主 査	小児科学	高 橋 孝 雄	
	解剖学	仲 嶋 一 範	精神神経科学	三 村 將
	病理学	金 井 弥 栄		
学力確認担当者：			審査委員長：仲嶋 一範	
			試問日：平成29年 1月31日	
(論文審査の要旨)				
論文題名： <i>In Utero</i> Exposure to Valproic Acid Induces Neocortical Dysgenesis via Dysregulation of Neural Progenitor Cell Proliferation/Differentiation (バルプロ酸胎内曝露は神経系前駆細胞の増殖/分化誘導を障害し大脳皮質形成に異常をきたす)				
<p>本研究では抗てんかん薬バルプロ酸 (Valproic Acid: VPA) への胎内曝露が大脳皮質の形成異常をきたすメカニズムをマウスを用いて解析した。VPAが神経系前駆細胞の分化誘導確率を減少させた結果、大脳皮質表層の神経細胞数が増加、皮質が肥厚化することが明らかにされた。神経系前駆細胞核内のG1期調節タンパク質の発現量が非特異的に増加することが示され、VPAが持つヒストン脱アセチル化酵素 (Histone Deacetylase: HDAC) 阻害作用の関与が示唆された。</p> <p>審査では、VPAはDNAメチル化に影響するかと問われ、VPAを含む抗てんかん薬への胎内曝露がヒト新生児においてDNAメチル化を減少させるとの報告があると回答された。特定のヒストンリジン残基のアセチル化に対するVPA曝露の影響を問われ、アセチル化-H3K9, -H3K27, -H4K16の発現増加をウエスタンブロット法で確認したと回答された。VPAにより特定の遺伝子の発現に影響を受けるか問われ、ChIP-Seq法による解析を試みたがDNA収量が不足し断念したと回答された。他の抗てんかん薬の催奇形性の機序はVPAと共通かと問われ、HDAC阻害作用を持たない抗てんかん薬については機序が異なると推測されると回答された。VPAによる大脳皮質形成異常が認知や行動に与える影響を問われ、行動解析においてマウス間の接触回数が減少するなど自閉症に類似するコミュニケーション障害が観察されたと回答された。本研究におけるVPA血中濃度について問われ、ヒトにおける抗てんかん薬としての有効血中濃度の約半分相当すると回答された。本研究の臨床医学への貢献について問われ、胎内環境の異常が高次脳機能障害、特に発達障害の原因となる機序を具体的に示した点大きい、と回答された。大脳皮質内の層の特定方法を問われ、皮質表層マーカーであるCux1、皮質II層マーカーであるcalbindinを使用したと回答された。それに対し、VPAは分子マーカー自身の転写に影響を与える可能性があるため、細胞の形態や軸索投射様式など、分子マーカーの発現以外の指標でも調べるべきであったとのコメントがなされた。GABA陽性の介在神経についてサブグループ解析を行ったかを問われ、解析しなかったと回答された。VPAが神経細胞移動を障害した可能性について問われ、胎生16日に標識した細胞の皮質内分布が正常パターンであったことから、神経細胞移動を障害しないと推測されると回答された。脳室下帯に存在する前駆細胞 (Secondary Proliferative Population) の増殖・分化誘導に変化が認められなかった理由を問われ、検出感度が低かった可能性を否定できないと回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残しているものの、VPA胎内曝露が大脳皮質形成を障害する機序を明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。</p>				