

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	井 上 聖 香
論文審査担当者	主 査 解剖学 仲 嶋 一 範 小児科学 高 橋 孝 雄 内科学 中 原 仁	生理学 岡 野 栄 之	審査委員長：高橋 孝雄 試問日：平成31年 1月30日
学力確認担当者：			
(論文審査の要旨)			
<p>論文題名：Drebrin-like (Dbnl) Controls Neuronal Migration via Regulating N-Cadherin Expression in the Developing Cerebral Cortex (発生期大脳皮質において、Drebrin-likeはN-カドヘリン発現を調節することにより神経細胞移動を制御する)</p>			
<p>大脳皮質を構成する神経細胞は、脳室面付近の神経前駆細胞の分裂によって誕生し、多極性細胞の形態を経て双極性細胞に形態変化した後、脳表面に向かって移動する。Drebrin-like (Dbnl) については、成熟した脳でアクチン骨格の再構築や樹状突起形成に関与することが分かっているが、大脳発生における役割については未だ解明されていない。本研究では、マウスの胎生期に子宮内電気穿孔法によりDbnlをノックダウンすると多極性細胞期の移動神経細胞の形態が変化すること、神経細胞の移動に障害を生じること、またN-cadherin/αN-cateninの共導入によって神経細胞移動障害をレスキューできることなどを示した。</p>			
<p>審査では、Dbnlは生後いつ頃まで発現しているのか問われ、生後56日では脳表付近の分子層でのみ発現が確認されていると回答された。また、Dbnlノックダウン細胞が脳室下帯で増加したことについて神経前駆細胞の分裂・分化誘導あるいは細胞死に影響を及ぼした結果ではないか問われ、細胞分裂動態については検討していないこと、海馬においてDbnlが細胞の生存に関与しているという報告があることが回答され、その上で、子宮内胎仔脳電気穿孔法による遺伝子導入効率のばらつきにより、凶中では脳室下帯のDbnlノックダウン細胞が増加したかのように見えている可能性が高いと回答された。Dbnlが神経細胞以外にも機能している可能性について問われ、放射状グリアの形態、機能に関与している可能性について今後の検討課題としたいと回答された。Dbnlノックダウン細胞のレスキューについて、ノックダウン抵抗型の野生型Dbnlを用いた場合と、リン酸化擬似型Dbnl (Y337E/Y347E、以下2E) を用いた場合で効率に差があるか問われ、有意差はみられなかったと回答された。Dbnl 2E導入によってもDbnlノックダウン細胞の移動障害が完全にはレスキューされないのはなぜか質問され、遺伝子導入効率が100%ではないことに加え、Y337とY347のリン酸化はFynによると考えているがDbnlの制御にFyn以外が関与している可能性も考えられると回答された。Dbnlノックダウン細胞の中に正常な移動パターンを示した細胞がある点について指摘され、遺伝子導入効率が細胞によって異なるため一部の細胞では障害を生じなかったのではないかと回答された。審査対象論文の主旨とは異なるものの重要な関連事項としてリーリンとDbnlの関係について問われ、リーリンの強制発現によって生じる神経細胞凝集塊形成におけるDbnlの関与などについて検討中であり成果が期待されていると回答された。</p>			
<p>以上、本研究にはさらに検討すべき課題はあるものの、発生期大脳皮質の神経細胞移動制御におけるDbnlの機能を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。</p>			