

学位授与番号：乙 3215 号

氏 名：高木 聡

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 3 月 14 日

学位論文名：

**Facilitation of distinct inhibitory synaptic inputs by chemical anoxia in neurons in the oculomotor, facial and hypoglossal motor nuclei of the rat.**

（ラット動眼，顔面，舌下神経核運動ニューロンにおける化学的無酸素に対する異なる抑制性シナプス入力促進）

学位論文審査委員長：教授 岡野ジェイムス洋尚

学位論文審査委員：教授 河合良訓 教授 敷島敬悟

# 論文要旨

氏名	高木 聡	指導教授名	加藤 総夫
主論文			
<p>Facilitation of distinct inhibitory synaptic inputs by chemical anoxia in neurons in the oculomotor, facial and hypoglossal motor nuclei of the rat. Satoshi Takagi, Yu Kono, Masahi Nagase, Soichiro Mochio, Fusao Kato,</p> <p>(ラット動眼, 顔面, 舌下神経核運動ニューロンにおける化学的無酸素に対する異なる抑制性シナプス入力促進)</p> <p>Experimental Neurology, 2017; 290: 95-105.</p>			
要旨			
<p>筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は脳幹と脊髄における運動ニューロンの選択的な障害によって特徴づけられた致死的な神経変性疾患である。これまでの臨床研究で運動ニューロンの脆弱性に神経毎の相違があることが明らかになっている。例えば、顔面神経や舌下神経核の運動ニューロンの方が動眼神経核のニューロンよりも脆弱性を認める。異なる運動神経核における、ニューロンの細胞死への異なった感受性に起因しているメカニズムを理解するために、本研究では異なった運動神経核における膜電流とシナプス後電流に対する化学的無酸素の効果を比較した。膜電流は、活動電位依存性シナプス伝達を阻害するテトロドトキシン存在下でホールセル記録を使って、若年ウィスターラット脳スライスの動眼神経、顔面神経、舌下神経核ニューロンから記録した。化学的無酸素を引き起こす NaCN は、これら 3 つの核のニューロンにおいて内向き電流と自発的シナプス入力頻度の有意な増加を引き起こした。このシナプス入力頻度の増加は、舌下神経と顔面神経核からのニューロンにおいてグリシン受容体アンタゴニストのストリキニーネにより消失したのに対し、動眼神経核からのニューロンではストリキニーネではなくピクロトキシンによって消失した。一方、イオン作動性グルタミン酸受容体をブロックすることは 3 つの運動神経核のいずれにおいても NaCN によって引き起こされた放出促進に有意な影響を与えなかった。これらの結果は無酸素が舌下神経と顔面神経核ではグリシンを選択的に放出し、動眼神経核では GABA を選択的に放出することを示唆した。無酸素によって引き起こされた放出促進に関係している神経伝達物質の領域依存的相違は、ALS などの神経変性疾患における運動ニューロンの選択的脆弱性の基礎となっている可能性が示唆された。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

高木聡氏の学位申請論文は、主論文1編からなり、主論文は「Facilitation of distinct inhibitory synaptic inputs by chemical anoxia in neurons in the oculomotor, facial and hypoglossal motor nuclei of the rat.」という題名の英文論文で、2017年にExperimental Neurology誌 (IF=4.706)に発表されております。日本語の題名は「ラット動眼、顔面、舌下神経核運動ニューロンにおける化学的無酸素に対する異なる抑制性シナプス入力促進」です。

以下、審査委員会の審査結果をご報告いたします。

去る平成30年2月26日、河合良訓教授、敷島敬悟教授のご臨席のもと、公開学位審査委員会を開催し、高木聡氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を行いました。

高木氏の研究は、ALSなどの神経変性疾患における運動ニューロン死に関して、運動ニューロンの特定のグループのみが選択的に脆弱である理由を解明することを目的に行われました。

席上、

- 脳幹運動神経核への抑制性入力の元となる細胞体はどこにあるか。またそれはどのくらい離れているのか。
  - ALSの病態にhypoxiaやanoxiaが直接関わっていることを示す報告があるか。
  - 週齢が若い動物を使っている理由なにか。
  - 動眼神経の亜核を区別しているのか。
  - 解析した細胞が運動ニューロンであることを免疫染色で確認しているか。
  - 動眼神経核だけでなく、滑車神経核ではどうか。
  - NaCNを流し続けると細胞死を起こすか。この実験で運動ニューロンがより脆弱であると示せるか。
  - ALSでは眼球運動のスピードが遅くなるが、今回の実験から考察できるか。
- など多くの質問があり活発な議論が行われましたが、高木氏は的確に回答いたしました。

その後、河合良訓教授、敷島敬悟教授と慎重に審議した結果、高木氏の研究は、代謝ストレスによって放出促進される特定の神経伝達物質によって活性化するシナプス後受容体の種類と神経脆弱性の間の因果関係を示したもので、運動ニューロン疾患の経過におけるニューロン障害の程度を分けうる新たな1特性を加えるものであり、本論文は学位申請論文として十分価値があるものと認められた次第です。尚、論文中に訂正を要する箇所がありましたが、再提出された論文を確認しましたことをご報告いたします。