

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 干 野 晃 嗣

主査 教授 渡 邊 雅 彦
審査担当者 副査 教授 石 田 晋
副査 准教授 北 村 秀 光
副査 教授 神 谷 温 之

学 位 論 文 題 名

マウス海馬スライスにおける神経炎症とシナプス可塑性に関する研究
(Studies on the relationship between neuroinflammation and synaptic plasticity in the mouse hippocampus)

本論文において申請者は、神経炎症とシナプス可塑性の関係を明らかにするためにマウス海馬急性スライスを用いてシナプス可塑性の一つであるシナプスの長期増強（long-term potentiation; LTP）を主な評価項目として電気生理学的手法により実験を行った。第1章では Interleukin (IL)-1 β がシナプス特異的に NMDA 受容体依存性の LTP のみを抑制することを示した。第2章では盲腸結紮穿孔（cecal ligation and puncture; CLP）マウスを用いてミノサイクリンの海馬 LTP に与える効果を検討した。ミノサイクリンの生体投与や IL-1 受容体拮抗薬の灌流投与により、CLP マウスで抑制されていた LTP は有意に改善した。以上の結果より、敗血症における海馬 LTP 低下の機序としては IL-1 受容体を介したシグナルの関与が示唆され、ミノサイクリンはその小膠細胞抑制作用により LTP を改善する可能性を示唆した。

審査に当たり、審査員から IL-1 β 以外のサイトカインの影響や CLP マウス作成 24 時間後に実験を行った根拠、急性スライス作成時に小膠細胞が活性化されている可能性、ミノサイクリンが生存率改善をもたらしていないことの解釈、LTP の機序と IL-1 β の標的分子、ミノサイクリンの血液脳関門透過性、CLP マウス作成後の小膠細胞活性化に関してなどの質問があった。いずれの質問対しても申請者は過去の文献を引用しながら適切に返答した。

この論文は、神経炎症がシナプス可塑性にあたえる影響とその治療介入の可能性を示した点において高く評価され、今後の実験結果によってその詳細な機序を解明することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。