

乙 第 号

竹田 友彦 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	竹田 友彦
論文審査担当者	委員長	教 授	和中 明生
	委 員	教 授	上野 聡
	委 員	教 授	岸本 年史
	(指導教員)		

主論文

Primary cerebral and cerebellar astrocytes display differential sensitivity to extracellular sodium with significant effects on apoptosis

大脳由来と小脳由来の初代培養アストロサイトは、アポトーシスに関連する細胞外ナトリウム感受性が異なる

竹田 友彦、牧之段 学、深見 伸一、鳥塚 通弘、井川 大輔、山下 康範、
岸本 年史

Cell Biochemistry & Function

32 巻, 395-400 頁

2014 年 6 月 発行

論文審査の要旨

統合失調症患者の中には過剰の水分摂取から水中毒、低ナトリウム血症に至る症例が存在する。このような水中毒状態を輸液等で急速に補正すると橋中心髄鞘崩壊症（Central pontine myelinolysis; CPM）と呼ばれる重篤な中枢障害も発生する。CPMでは髄鞘の破壊に先立ち、アストロサイトの細胞死が観察されることから病態の中心にアストロサイトのNa細胞外濃度変化への適応不全があることが推測されている。申請者は、Na細胞外濃度の変動にたいしてアストロサイトが如何に反応するかを検討し、脳の異なる部位におけるアストロサイトの細胞死の分子機序の解明を目標とした。ラットの大脳および小脳由来の培養アストロサイトでは、細胞外高濃度Na、あるいは膜電位依存性Naチャンネルを開口させた条件下では両部位由来の培養アストロサイトは、ともにアポトーシスに陥った。一方、低濃度では小脳由来アストロサイトでは細胞死が抑制されたが、大脳由来細胞では細胞死にいたった。とくに慢性の低Na濃度に暴露したアストロサイトに対し、急速補正をくわえると小脳由来細胞においてのみ細胞死が生じた事実は、ヒトのCPMの病態に類似する。さらにNa-Ca交換体（NCX）の発現が小脳で高く、また低Na状態ではさらに発現亢進を認めたことから、NCXがアポトーシスに関与する重要な調節蛋白であることが示唆される。この培養系は細胞外Na濃度変動とアポトーシスの発生機序の関係を解析するためのモデルとしても発展する可能性がある。本研究は統合失調症に随伴する水中毒、CPMの病態解明に迫るものであり、NCXが治療標的となる可能性を示した有意義な研究と評価される。公聴会における質疑応答も的確であり、医学博士の学位に値すると判断した。

参 考 論 文

1. Oligodendrocyte plasticity with an intact cell body in vitro.

Manabu Makinodan, Aya-Okuda Yamamoto, Daisuke Ikawa, Michihiro Toritsuka,
Tomohiko Takeda, Sohei Kimoto, Kouko Tatsumi, Hiroaki Okuda, Yu Nakamura,
Akio Wanaka, Toshifumi Kishimoto
PLoS One 8(6): e66124, 2013

2. Demyelination in the juvenile period, but not in adulthood, leads to long-lasting cognitive impairment and deficient social interaction in mice.

Manabu Makinodan, Takahira Yamauchi, Kouko Tatsumi, Hiroaki Okuda,
Tomohiko Takeda, Kuniaki Kiuchi, Miyuki Sadamatsu, Akio Wanaka,
Toshifumi Kishimoto
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 33(6):978-85, 2009

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに精神医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 11 月 11 日

学位審査委員長

分子機能形態学

教 授 和中 明生

学位審査委員

遺伝情報病態学

教 授 上野 聡

学位審査委員（指導教員）

精神医学行動神経科学

教 授 岸本 年史