

## [課程-2]

### 審査の結果の要旨

氏名 梶田 宏輔

本研究は、子宮内電気穿孔法を高等哺乳類であるフェレットに用いて、ヒトの  
大脳皮質形成異常の1つである多小脳回をフェレットの大脳に再現し、その病  
態生理学的解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. タナトフォリック骨異形成症(thanatophoric dysplasia, TD)はFGF受容体3の点  
変異によりチロシンキナーゼ活性が持続的に活性化することにより生じると報  
告されている。そこで私は、子宮内電気穿孔法によりFGF受容体3のリガンドで  
あるFGF8をフェレット大脳皮質に導入し、TDの表現型である多小脳回を誘導す  
ることに成功した（以下、FGF8フェレットと呼ぶ）。
2. FGF8フェレットの脳を詳しく検証した結果、脳サイズ、脳室サイズは拡大し  
ており、さらに脳回も増加していた。これはヒトのTDにおける大脳皮質形成異  
常で見られる巨脳症及び多小脳回が再現できていることを意味している。
3. FGF8フェレットの脳ではHoechst陽性細胞数が有意に増加しており、細胞が  
増加していることが示唆された。Ki-67、リン酸化Histone H3の免疫染色を行っ  
たところ、有意に分裂細胞が増加していた。さらに、Pax6、リン酸化ビメンチ  
ンやTbr2の免疫染色を行ったところ、それぞれが有意に増加していたことから、  
FGF8フェレットでは神経幹細胞や神経前駆細胞の数が増加していることが示  
唆された。
4. 神経幹細胞や神経前駆細胞が増加していたため、神経細胞やグリア細胞が増  
加している可能性について検討した。神経細胞については大脳皮質の6層構造に  
は大きな変化は見られなかったが、2/3層の厚さが有意に増加しており神経細胞  
の数が増加している可能性が示唆された。またグリア細胞については、GFAP  
陽性細胞が増加しておりアストロサイトが増加している可能性が示唆された。

以上、本論文では、子宮内電気穿孔法でフェレットの脳にFGF8を過剰発現させることにより、FGFR3の持続活性化が原因であるTDの脳皮質形成異常を再現した。TDの病態解明だけでなく、発生期の皮質形成や皮質形成異常のメカニズムの解明にも役立つものであり、学位の授与に値するものと考えられる。