

## [課程-2]

### 審査の結果の要旨

氏名 堀金慎一郎

本研究は発生期における神経細胞移動の制御メカニズムを明らかにすることを目的とし、実験系として胎生期マウスから得た脳スライスを用いた。移動中神経細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  動態と細胞移動速度がいかなる関係をもつか、また細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態に応答しいかなる分子が移動を制御するかについて検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 脳スライス中を移動する神経細胞の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  イメージングと細胞の追跡を並行して行い、定量的解析を行った。その結果、周期的に移動速度を変化させる神経細胞の移動において、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  上昇イベント頻度の増減と細胞移動速度の増減が相関することが示された。
2. 薬理的な操作により、移動中神経細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入量を減少あるいは増加させた際に、いずれの操作によっても細胞の移動速度が変化することが示された。
3. 薬理的な操作により、移動中神経細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入量を減少あるいは増加させ、移動中細胞内の核を指標として細胞形態を評価した。その結果いずれの操作によっても細胞形態が変化することが示された。
4. 移動中細胞においてカルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ  $\text{I}\alpha$  ( $\text{CaMKI}\alpha$ ) の機能阻害実験を行った結果、細胞移動が抑制され、神経細胞移動において  $\text{CaMKI}\alpha$  が必要であることが示された。
5. 移動中細胞における  $\text{CaMKI}\alpha$  酵素活性を人為的に亢進させた結果、細胞移動速度が変化することが示された。また同様の操作を行い、移動中細胞内の核を指標として細胞形態の評価を行った結果、細胞形態が変化することが示された。

以上、本論文は胎生期マウスから得た脳スライスを用いた実験系において、移動中の神経細胞内における  $\text{Ca}^{2+}$  動態と移動速度との間にある相関関係を明らかにした。また薬理的な操作により細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態と細胞移動速度との間に因果関係があることを明らかにした。更に本論文は、 $\text{CaMKI}\alpha$  が神経細胞移動を

制御することを初めて明らかにした。本論文は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態が神経細胞移動を制御することを示す新たな知見を複数含む。そのため本論文により明らかとされた知見は、神経細胞移動を制御するメカニズムの総体解明について重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。