

氏名	周麗
学位記番号	医博甲第269号
学位授与年月日	平成18年3月23日
審査委員	主査 教授 並河 徹 副査 教授 森竹 浩三 副査 教授 太田 明

論文審査の結果の要旨

小脳性失調症のモデルであるAtaxia and Male Sterility(AMS)マウスは、当大学原田教授のグループにより見いだされたマウスで、精子形成不全と小脳の病的萎縮を特徴とする。今回申請者は、AMSマウスにおける小脳萎縮の細胞性機序を明らかにするために形態学的解析をおこなった。正常に形態形成されたAMSマウス小脳の中央矢状断面の面積は、対照と比較して3週齢85%から12週齢44%と急激に減少した。プルキンエ細胞は6週齢までにほぼ完全に消失し、その後分子層の萎縮と顆粒層の萎縮がみられた。これらはプルキンエ細胞消失に続発する樹状突起の消失とそれにとまう顆粒細胞消失が原因と考えられた。プルキンエ細胞死の光学顕微鏡的形態の特徴からアポトーシスが考えられたが、電子顕微鏡的形態像、terminal deoxynucleotidyl transferase nick-end-labeling(TUNEL)法の反応性、および活性化カスパーゼ3の免疫細胞化学的染色では古典的なアポトーシスの所見に乏しかった。一方、顆粒細胞の死は、上記指標から典型的なアポトーシスであった。*ams*突然変異による一次的なプルキンエ細胞死と、同細胞死に続く二次的な顆粒細胞死は、形態学的にも異なるアポトーシス死であることを明らかにした。これらは、神経変性疾患には多様な機序による神経細胞死がかかわっていることを示唆するものである。

本研究は、ユニークなモデルマウスである AMS マウスの小脳萎縮のメカニズムを形態学的方法によって解析したもので、今後様々な研究に発展するシーズを提供する優れたものとする。