

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 徳岡（三田村）涼美

本研究では神経細胞の移動や成熟における PAF 及び PAF 受容体の役割を明らかにする一端として、PAF 受容体欠損 (PAFR-KO) マウスを用いて、*in vivo* での小脳形態の観察、さらに *in vitro* でのマウス小脳顆粒細胞の神経細胞移動の影響を解析し、その機構について論じた。本研究により下記の結果を得ている。

1. 胎児小脳の組織学的解析

胎生 14.5 日 (E14.5)、E17.5、生後 0 日目および 1 日目 (P0/P1) のマウス脳の切片を作り、小脳の外顆粒層の厚さを測定した。E 14.5 の時期では、外顆粒層の厚さは野生型 (WT) マウスに比べて PAFR-KO マウスでは有意に薄いことがわかった。E17.5 および P0/P1 においては両者の間に有意差は見られなかった。これらの結果は外顆粒層の形成の早い時期において、小脳顆粒細胞の移動または分化に対し PAF 受容体が関与する可能性を示唆している。

2. *in vitro* 小脳顆粒細胞の移動の解析

P2-P4 の小脳顆粒細胞凝集培養系を用いて WT と PAFR-KO の細胞移動速度を測定すると、WT マウス由来の顆粒細胞に比べて、PAFR-KO 細胞は移動が有意に遅くなっていた。また、PAF 受容体拮抗剤 WEB2086 によって WT 細胞の移動は抑制された。PAF 受容体アゴニストメチルカルバモイル PAF (mc-PAF) に対する反応は WT マウスでも PAFR-KO マウスでも認められたが、その濃度依存性は異なっていた。しかし mc-PAF による低濃度での細胞移動促進効果、

および高濃度での抑制効果は WT マウスでも PAFR-KO マウスでも観察された。

3. 関連遺伝子、タンパク質発現の解析

P2-P4 のマウス小脳における PAF 受容体の発現および、PAF 産生能をそれぞれ RT-PCR および酵素活性で示した。また、PAFR-KO マウスでの LIS1 および NUDEL の発現量をウエスタンブロットで調べたところ、WT マウスと差が見られなかった。

以上、本論文は PAFR-KO マウスの小脳顆粒細胞を解析することにより、PAF 受容体による神経細胞移動の制御が行われていること、及び PAF 受容体を介さずに PAF による神経細胞移動の制御が行われる機構があることを明らかにした。本研究では従来の研究ではわからなかった PAF による神経細胞移動の制御機構に関して、新たな知見が得られたものであり、脳の層構造や神経核の形成に必須のプロセスである神経細胞移動研究に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。