

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲・乙	氏 名	Liu Xinlang
学 位 論 文 名	UBE3A Controls Axon Initial Segment in the Cortical Pyramidal Neurons	
学位論文審査委員	主 査 副 査 副 査	藤田 幸 長井 篤 稲垣正俊



論文審査の結果の要旨

軸索起始部 (AIS) は、ニューロンにおける活動電位の発生部位であり、神経細胞の興奮を制御する重要な役割を担う。AIS の長さや位置といった生理学的構造の変化は神経機能に影響を及ぼすことが知られており、その異常はさまざまな神経・精神疾患においても観察される。

本研究は、大脳皮質錐体ニューロンの AIS 制御における UBE3A の役割を解明することを目的として行われた。成熟した神経細胞において、*UBE3A* 遺伝子は母性アレルのみから発現し、その遺伝子変異によってアンジェルマン症候群を発症する。

野生型マウスと 3 種類の *Ube3a* 欠損マウスを *in vivo* で比較した結果、母性アレル欠失マウスおよび両性アレル欠失マウスにおいて、辺縁前皮質で AIS の特異的な伸長が認められた。一方、体性感覚野や運動野ではそのような変化は観察されなかった。さらに、*Ube3a^{fllox/fllox}* マウス由来の培養大脳皮質ニューロンを用いた実験により、UBE3A が細胞自律的なメカニズムで AIS の長さを制御していることを示した。しかし、*in vivo* では一部の脳皮質のみで異常が認められたため、抑制性ニューロンや海馬との結合などが関与するメカニズムが関与している可能性が示唆された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は *Ube3a* 欠損により、ニューロンの AIS が伸長することを示した。その具体的なメカニズムについては、現段階では解釈が難しく、さらなる検証が必要とのことで、今後の検証が期待される。タイトスケジュールの中、発表スライドを整えられ、背景知識も豊富であり、学位に値すると判断した。

(主査：藤田 幸)

申請者は、*Ube3a* 欠損マウスにおける Prelimbic cortex で AIS が伸長することを確認し、*Ube3a* 欠失を導入した大脳皮質神経細胞培養においても AIS 伸長を証明した。本研究において、*Ube3a* 機能異常がもたらす AIS の形態異常が神経機能異常発現と関連することを考察した。審査では関連知識も豊富で、学位授与に値すると判断した。

(副査：長井 篤)

申請者は本研究で神経細胞の機能を司る活動電位の発生部位である AIS の形態とユビキチン蛋白リガーゼ UBE3A との関連を明らかにした。研究の内容に加え、関連する領域の知識を踏まえた考察も科学的に十分であり、申請者は博士学位授与に値すると判断される。

(副査：稲垣正俊)

(備考) 要旨は、それぞれ 400 字程度とする。