

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「マウス *Dgcr2* 遺伝子の機能についての研究」

学位申請者 麥倉 信一郎

本論文は、ヒト 22 番染色体長腕 11.2 欠失症候群 (DiGeorge 症候群) 患者における症候発現の分子的基础を明らかにするため、DiGeorge 症候群の責任領域に存在する DiGeorge syndrome critical region gene 2 (*Dgcr2*) 遺伝子のノックアウト (KO) マウスを用いて、*Dgcr2* 遺伝子の機能喪失により引き起こされる解剖学的、組織学的、行動学的変化を包括的に解析した研究である。

Dgcr2 遺伝子は、マウス胎児由来神経培養細胞にけいれん誘発剤 (Pentylenetetrazol) を添加した際に発現が減少する遺伝子として梶原らが cDNA を単離したものである。一方、この cDNA がコードするアミノ酸配列を調べたところヒト 22 番染色体長腕 11.2 (22q11.2) 領域に存在し C 型レクチン様ドメインを持つタンパク質をコードする *Dgcr2* 遺伝子の産物と相同性を示し、マウス *Sez12* 遺伝子はこの遺伝子のマウスホモログであることが判明した。申請者はこの領域に存在する遺伝子の 1 つである *Dgcr2* 遺伝子の個体レベルでの機能を検討する目的で、*Dgcr2*-Knockout マウスを作製し、全身での *Dgcr2* 遺伝子の発現分布、脳組織学的解析、行動学的解析、骨格解剖学的解析を実施した。その結果、① *Dgcr2* 遺伝子発現は全身でみられ、特に小脳のプルキンエ細胞で高発現していること、② *Dgcr2* 機能喪失により小脳プルキンエ細胞数が減少すること、③ 振戦、すくみ歩行、歩幅狭小化、順化期間における行動異常、協調運動障害がみられること、④ 上顎骨の長さが短いこと、などの多くの異常所見を明らかにした。これらの知見は、DiGeorge 症候群患者で観察される症候を部分的に再現しており、本モデルマウスが DiGeorge 症候群の発症メカニズムを解析するための重要なマウスモデルであると結論づけた。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

1. プルキンエ細胞の数の減少は、変性によるのか、発育段階での異常なのか。
2. *Dgcr2* タンパク質のウェスタンブロットによる発現解析と GFP 発現組織分布との相違の理由は何か。
3. KO マウスについてホモ、ヘテロの区別が示されていないが、それぞれの解析はどの遺伝子型のマウスを用いて行ったのか。
4. DiGeorge 症候群に認められる自閉スペクトラム障害などは KO マウスでみられたか。
5. *Dgcr2* の遺伝子産物が C-type lectin であるとして、認識する糖鎖は判明しているか。
6. *Dgcr2* の遺伝子産物と相互作用を示す膜タンパク質はどの程度分かっているか。
7. KO マウスの症候は錐体外路系異常の可能性も推察されるが、中脳などの病理学的評価を行ったか。

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見と文献的な考察を交えて十分な議論を行い、自身の研究の限界と今後の研究の必要性も十分に理解した上で、的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、分子生物学領域のみならず、関連医学領域に関する幅広い知識と考察力が備わっていることが伺え、今後の研究の発展に大きな期待が寄せられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。

したがって、申請者 麥倉 信一郎 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	瀧澤 俊也	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	理学博士	木村 穰	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	秦野 伸二	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	医学博士	松本 英夫	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（理学）	大塚 正人	医学部准教授	(医学研究科先端医科学専攻)