

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	㊶／乙第	号	氏名	山中 龍
論文審査担当者：				
	主査	慶應義塾大学教授	工学博士	岡 浩太郎
	副査	慶應義塾大学教授	農学博士	井本 正哉
		慶應義塾大学准教授	博士（地球環境科学）	土居 信英
		慶應義塾大学准教授	博士（工学）	舟橋 啓
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士（理学）、修士（理学）山中龍君提出の博士学位論文は、「蛍光イメージング法を用いた神経細胞における細胞内マグネシウムイオン濃度調節機構に関する研究」と題し、4章より成っている。</p> <p>マグネシウムイオン (Mg^{2+}) は癌、糖尿病、心臓病、呼吸器疾患、骨粗鬆症、神経疾患に関わる重要な2価陽イオンである。神経疾患では、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、偏頭痛、てんかん、脳損傷との関わりが知られている。また、細胞内 Mg^{2+} は約 600 種類の酵素活性の制御、エネルギー代謝、DNA 及び RNA の構造安定化、イオンチャネル活性の制御を行なうことが報告されており、最近ではセカンドメッセンジャーとしての機能を果たすことも明らかになってきている。しかし、神経細胞における細胞内 Mg^{2+} の調節機構の詳細は未だ明らかではない。本研究では、神経細胞内でいつ・どこで・どのように Mg^{2+} 濃度が変化するかを明らかにすることを目的として、蛍光イメージング法を用いた神経細胞内 Mg^{2+} 動態の解析を行なった。</p> <p>第1章は緒言で、本論文の概要を説明し、細胞内 Mg^{2+} の調節機構とその役割について従来研究をまとめ、研究目的および論文構成について述べている。</p> <p>第2章では、分散培養したラット胎児海馬神経細胞を用いて、神経修飾物質である一酸化窒素 (NO) によって誘導される細胞内 Mg^{2+} 濃度変化に関して述べている。活性化剤と阻害剤を用いた実験から、NO/cGMP/PKG 経路によるミトコンドリアの ATP 作動性 K^+ チャネル (mitoK_{ATP} チャネル) の開口を介して、ミトコンドリアからの Mg^{2+} 放出を誘導することを示した。このミトコンドリアからの Mg^{2+} 放出は mitoK_{ATP} チャネルの開口、ミトコンドリア内膜の脱分極、PKC の活性化から形成されるポジティブフィードバックによって増強されることを明らかにした。mitoK_{ATP} チャネル活性化は細胞ストレスに対する保護機能が示すことから、このポジティブフィードバックは細胞内 Mg^{2+} の細胞保護機能への寄与を示唆している。</p> <p>第3章では、生理的条件下での神経活動時における神経細胞内 Mg^{2+} 濃度変化に関して述べている。蛍光イメージング法を用いた実験から、透明ガラス電極 (ITO 電極) を介した電流刺激によって神経細胞内の Mg^{2+} 濃度上昇を誘導できることを示した。次に自発神経活動に伴って細胞内 Mg^{2+} 濃度上昇がおきることを見出した。この細胞内 Mg^{2+} 濃度上昇は、Mg^{2+} を含まない細胞外液中ではおこらないことから、細胞外からの Mg^{2+} 流入が原因であると考えた。また、神経細胞の脱分極誘導剤と阻害剤を用いた実験によって、神経脱分極による Mg^{2+} 流入の分子メカニズムに関して議論した。生理的条件下における通常の神経活動において細胞内 Mg^{2+} 濃度が変化することは、細胞内 Mg^{2+} が神経機能の調節を行なっていることを示唆していると考えた。</p> <p>第4章は本論文の総括で、第2、3章で解明した神経細胞における細胞内 Mg^{2+} 濃度変化が細胞機能に与える影響や、神経疾患との関連性について展望を含め議論している。</p> <p>以上本論文は蛍光イメージング法を利用することにより、神経細胞の情報伝達に関わる Mg^{2+} の動態について詳細に調べたものである。従来注目されてこなかった Mg^{2+} の役割とミトコンドリア機能への関与について新規な知見を見出すことに成功し、神経科学研究に資する新たな知見を得ることに成功した。よって本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。</p>				
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査会委員で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また、語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。			

※ ○○ ○○には審査担当者氏名、△△△△には、「上記審査会委員」等と記載する。