

氏名	植松 賢司
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 6 8 2 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	令和4年2月21日
論文題目	iPS細胞由来分化神経細胞を用いたミトコンドリアの形態的、 機能的解析による <i>DNM1L</i> 遺伝子関連脳症の病態解明
審査担当専門委員	(主査) 東京医科歯科 教授 杉原 泉 大 学 大学改革支援・特任 学位授与機構 教授 飯野 正光 順天堂大学 教授 村上 晶

審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者の研究グループでは、*DNM1L* 遺伝子の異常が同定された早期乳児てんかん性脳症の症例を経験した。同様の症例は他施設でも報告されていた。これらの症例では、*DNM1L* 遺伝子の異常は主に神経細胞に影響を及ぼすと考えるがその病態メカニズムは不明であった。申請者らは、*DNM1L* 遺伝子変異によるミトコンドリア機能が非神経細胞で報告されていることから、神経細胞のミトコンドリア機能障害が脳症発症の病態メカニズムではないかと仮定した。その上で、2症例の皮膚線維芽細胞から iPS 細胞樹立を経由して得られた神経細胞を用いて、ミトコンドリアの形態、酸素消費速度、膜電位、ミトファジーなどの機能評価を行い、*DNM1L* 遺伝子の異常による脳症発症の機構の理解を試みた。

DNM1L 遺伝子異常脳症の患者由来の神経細胞では、対照群と比較して、ミトコンドリアは管状に伸長し、ミトコンドリア分解（ミトファジー）は低下し、ミトコンドリア膜電位は低下し、さらに、ミトコンドリア複合体 I および II の酸素消費速度は低下していた。以上より、神経細胞のミトコンドリア形態異常および機能障害が示され、仮説が指示された。今後の神経細胞の機能解析とアポトーシスの解析による仮説の更なる検証につながる結果である。本論文は、iPS 細胞を利用した手法により遺伝子異常に起因する乳児脳症の病態メカニズムの理解に大きく貢献する成果を挙げており、学術的価値の高いものである。

審査はインターネットを用いた同期型オンラインの通信環境の上で行われた。

パワーポイントを用いたプレゼンテーションでは、論文内容が分かりやすく紹介された。その後の質疑応答においては、審査員より、研究の背景、論文内容のどの部分が実際の研究内容になるのか、実験モデルの意義と妥当性、実験方法の詳細、結果の解釈など、様々な質問を行った。概ね十分な回答が得られたが、論文内の図の誤りや記述内容に幾つかの問題点が見いだされた。後日、すべての問題点が訂正された学位論文最終版が提出され、各審査員において内容が十分であることを確認した。以上より、博士（医学）として合格と判定した。