

(様式6-A)

Miski Aghnia Khairinisa 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 In Utero and Postnatal Propylthiouracil-Induced Mild Hypothyroidism Impairs Maternal Behavior in Mice
(胎内および出生後のプロピルチオウラシルによる軽度甲状腺機能低下はマウスの母性行動を障害する)
Frontiers in Endocrinology 9(4): 1–11, 2018
Miski Aghnia Khairinisa, Yusuke Takatsuru, Izuki Amano, Michifumi Kokubo, Asahi Hajjima, Wataru Miyazaki, Noriyuki Koibuchi

論文の要旨及び判定理由

甲状腺ホルモン(TH)は身体や脳の成長に重要な役割を果たしている。そのため、周産期の甲状腺機能低下症が軽度であっても、脳機能に影響を及ぼし、非可逆的な行動異常を生じる。現在まで、動物モデルを用いて、種々の行動解析が行われてきたが、周産期における抗甲状腺剤プロピルチオウラシル(PTU)曝露による成熟後の母性行動への影響は解析されてこなかった。そこで本研究では、周産期PTU投与マウスの母性行動の変化とそのメカニズムについて調べることにした。妊娠C57BL/6jマウスを3群に分け、それぞれ異なる量のPTU(0, 5, or 50 ppm)を妊娠14日目から離乳(産後21日)まで飲水投与した。まず、生後10週目に産仔(メス)の行動解析と認知機能の解析を行った。その後、正常オスマウスと交配させた。そして、出産後、いくつかの母性行動(巣から仔を離れた時に第1仔を同定するまでの時間、全ての仔を巣へ戻すまでの時間、母乳を与える時間、及び仔を舐めている時間)を測定した。予想されたように、周産期PTU投与により仔の行動や認知機能には異常が見られた。出産2日目、50ppm PTU曝露群では最初の仔を同定するまでの時間が延長していた。また、全ての仔を戻すまでの時間も延長し、授乳時間及び仔を舐めている時間は低下していた。母性行動低下は、認知機能低下と統計学的に有意に相関していた。この結果は、胎生期及び生後初期の甲状腺機能不全により認知機能が低下し、その結果母性行動が異常になることが示唆された。

本研究は周産期の甲状腺機能低下症が、母性行動の低下を介して継代的影響を及ぼす可能性があることを明らかにし、今後の周産期甲状腺機能低下症の予防・治療のために重要な情報を提供したと認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

令和 元年 8月 8日

審査委員

主査	群馬大学教授 (医学系研究科) 神経薬理学分野担任	白尾 智明	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 生態防御学分野担任	石崎 泰樹	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 遺伝発達行動学分野担任	柳川 右千夫	印

参考論文

1. Gadolinium-based Contrast Agents Toxicity in Animal Studies.
(動物実験によるガドリニウム造影剤の毒性解析)
Magnetic Resonance Imaging (in press)
Khairinisa MA, Amano I, Miyazaki W, Koibuchi N, Tsushima Y.
2. The effect of perinatal gadolinium-based contrast agents on adult mice behavior.
(周産期のガドリニウム造影剤曝露による成熟マウス行動への影響)
Investigative Radiology 53(2): 110–118, 2018
Khairinisa MA, Takatsuru Y, Amano I, Khongorzul E, Nakajima T, Kameo S, Koyama H, Tsushima Y, Koibuchi N.
3. Early-life stress induces cognitive disorder in middle-aged mice.
(マウス出生早期のストレスは中年期の認知機能異常を誘発する)
Neurobiology Aging 64: 139–146, 2018
Yajima H, Hajjima A, Khairinisa MA, Shimokawa N, Amano I, Takatsuru Y.
4. The Effects of Gadolinium-Based Contrast Agents on the Cerebellum : from Basic Research to Neurological Practice and from Pregnancy to Adulthood.
(ガドリニウム造影剤の小脳への影響 : 妊娠期から成人までの基礎研究から神経診察を総括して)
Cerebellum 17(3): 247–251, 2018
Ariyani W, Khairinisa MA, Perrotta G, Manto M, Koibuchi N.
5. Organ retention of gadolinium in mother and pup mice: effect of pregnancy and type of gadolinium-based contrast agents
(母体と仔におけるガドリニウムの臓器残留の解析 : 妊娠の影響とガドリニウム造影剤の種類による違い)
Japanese Journal of Radiology 35(10): 568–573, 2017
Erdene K, Nakajima T, Kameo S, Khairinisa MA, Lamid-Ochir O, Tumenjargal A, Koibuchi N, Koyama H, Tsushima Y.