

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

矢島 弘之 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

Absence of thyroid hormone induced delayed dendritic arborization in mouse primary hippocampal neurons through insufficient expression of brain-derived neurotrophic factor.

（マウス海馬初代培養神経細胞において甲状腺ホルモン欠乏はBDNFの発現低下を介して樹状突起分枝数の低下を引き起こす。）

Frontiers in Endocrinology (in press)

Hiroyuki Yajima, Izuki Amano, Sumiyasu Ishii, Tetsushi Sadakata, Wataru Miyazaki, Yusuke Takatsuru, Noriyuki Koibuchi

論文の要旨及び判定理由

甲状腺ホルモンは、中枢神経系の発達に重要な役割を果たしている。周産期の甲状腺ホルモン欠乏症は、不可逆的な学習障害を生じることから、海馬発達に重要である事が示唆されている。しかし、海馬の発達過程における甲状腺ホルモンの作用メカニズムには不明な点が多い。そこで、本研究は神経の成熟過程における甲状腺ホルモンの作用を明らかにすることを目的とし行われた。無血清培養液を用いて、 $T_3$ 添加群と $T_3$ 未添加群で海馬初代培養を行ったところ、培養10日目において $T_3$ 未添加群で樹状突起の分枝数の低下が生じた。この結果を基に甲状腺ホルモン標的遺伝子である、脳由来神経栄養因子BDNFのRT-qPCRを行ったところ、 $T_3$ 未添加群でmRNA量が有意に低下した。そこで、培養液中に分泌されたBDNF量の評価を行うために、脳由来神経栄養因子受容体(TrkB)のリン酸化レベルを解析した。TrkBのリン酸化レベルは、 $T_3$ 未添加群で有意に低下した。そこで、レスキュー実験として $T_3$ 未添加群へBDNFを添加し、培養10日目にSho11解析を行ったところ、培養10日目における $T_3$ 未添加群の樹状突起の分枝数の低下が正常化した。本研究は、発達期の海馬神経細胞において甲状腺ホルモンを介した*Bdnf*の発現変化により神経細胞の形態変化が生じている可能性を示唆し、周産期甲状腺機能低下症における学習障害の発症機構についての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3年2月19日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 代謝シグナル解析分野担任	北村 忠弘	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 分子生物学分野担任	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. 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, Haijima A, Khairinisa MA, Shimokawa N, Amano I, Takatsuru Y.

2. Neurotoxic effects of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male mouse

(授乳期におけるペルフルオロオクタンスルホン酸曝露による神経毒性の成体期の学習と記憶への影響)

Food and Chemical Toxicology 145: 111710, 2020

Mshaty A, Haijima A, Takatsuru Y, Ninomiya A, Yajima H, Kokubo M, Khairinisa MA, Miyazaki W, Amano I, Koibuchi N

（様式6， 2頁目）

最終試験の結果の要旨

発達期海馬における甲状腺ホルモン受容体の発現量の推移について  
および甲状腺ホルモンのBDNFの転写調節機構について

試問し満足すべき解答を得た。

（試験年月日 令和3年2月19日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 応用生理学分野担任	鯉淵 典之	印
群馬大学教授（医学系研究科） 代謝シグナル解析分野担任	北村 忠弘	印

試験科目

主専攻分野	応用生理学	A
副専攻分野	代謝シグナル解析	A