

〔別紙2〕

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 壹 岐 和 哉

幹細胞や前駆細胞は、通常静止期を維持しており、必要に応じて分裂や分化によって新たな細胞を供給するが、近年、栄養に応答して活性化する幹・前駆細胞の存在が知られるようになった。しかしながら、生体内における幹・前駆細胞の動態観察は一般に困難を伴い、食餌環境がどのように幹・前駆細胞の活動に影響を与えるか、また、具体的に食餌中のどのような栄養分子が、いかなる機序によって幹細胞や前駆細胞の動態や機能に作用するかの理解は進んでいない。

「食餌環境に応答した神経前駆細胞の活性化調節機構の解析」と題した本論文では、栄養に応答する前駆細胞のモデルとして、線虫 *Caenorhabditis elegans* の神経前駆細胞が利用されている。アミノ酸とエタノールが協調的に神経前駆細胞を活性化するという現象を見だし、アミノ酸の作用にはGタンパク質 Rag が介在すること、また、エタノールの作用は脂肪酸によっても代替可能なことを提示している。

1. アミノ酸とエタノールは協調的に神経前駆細胞を活性化する

線虫の卵を成虫から無菌的に摘出し、完全絶食条件下で孵化させると、神経前駆細胞は静止期に維持され、個体全体も発生を停止する。しかし、この条件下にアミノ酸混合物とエタノールの両方を投与すると、神経前駆細胞が活性化して神経の形成を開始する。このとき、アミノ酸とエタノールのいずれか一方のみでは神経前駆細胞は活性化しない。

2. アミノ酸の作用はGタンパク質 Rag の機能で説明できる

アミノ酸はタンパク質の構成成分としてのみならず、積極的にシグナル分子として機能することが知られている。このアミノ酸によるシグナル伝達を担う分子として、Rag とよばれるGタンパク質が知られている。そこで、Rag の関与を解析した結果、Rag およびその局在を定める足場タンパク質をコードする遺伝子 p14 の欠失変異体では、神経前駆細胞の活性化した個体の割合が著しく低下した。逆に活性化型 Rag を模倣した点変異体を発現させた個体では、エタノールのみを投与するだけで神経前駆細胞が活性化された。これらの知見から、アミノ酸の作用には Rag および p14 が介在することが示唆された。

3. グルコースはアミノ酸の存在下で神経前駆細胞を活性化できない

恒常活性化型の Rag を発現させても、神経前駆細胞の活性化はエタノールを要求したため、次にエタノールの作用に着目した。まず、エタノールが単純な炭素源として用いられているかを検討した。代表的な炭素源としてグルコースをアミノ酸とともに投与したところ、神経前駆細胞を活性化できなかった。したがって、エタノールの作用は炭素源の供給やエネルギーの生成では説明できないことが示唆された。

4. エタノールの代謝産物とアミノ酸が神経前駆細胞を活性化する

次に、エタノールそれ自身あるいはその代謝物が作用を保持しているのかを検討した。エタノールが酸化されて生じる酢酸においても、アミノ酸存在下に神経前駆細胞を活性化する作用を認めた。酢酸は二次代謝産物の合成などに利用されるが、その中でもエタノールが脂肪酸の合成に利用されることに着目した。実際、アセチル CoA から最初に合成される脂肪酸のパルミチン酸やその他の脂肪酸が、アミノ酸存在下で神経前駆細胞を活性化し、エタノールの作用が脂肪酸で代替可能であることを見いだした。

5. エタノールとアミノ酸による神経前駆細胞の活性化はグリセロリン脂質を要求する

エタノールを投与した個体の腸には脂肪滴が蓄積し、その主成分はトリアシルグリセロールであるため、グリセロール骨格に脂肪酸が結合してできるグリセロリン脂質の合成が重要である可能性を考えた。実際、グリセロリン脂質合成の最初の過程を触媒する酵素の欠失変異体に、エタノールとアミノ酸を投与すると、神経前駆細胞の活性化した個体の割合は野生型に比べて大きく減少した。したがって、神経前駆細胞の活性化は、グリセロリン脂質を要求することが示唆された。なお、多価不飽和脂肪酸の合成は不要であった。

本論文において、神経前駆細胞を活性化する栄養分子として、アミノ酸はGタンパク質 Rag の機能で説明可能であること、他方、エタノールの作用は脂肪酸で代替可能であり、グリセロリン脂質の合成を必要とすることが解明された。さらに本研究は、幹・前駆細胞の活性化に多価不飽和以外の脂肪酸が関与することを初めて示しており、今後、脂肪酸による幹・前駆細胞の新たな活性化制御の理解につながることを期待される。また、栄養による幹・前駆細胞の活性制御の不全は腫瘍形成などの病態とも密接な関係にあり、こうした疾患の理解にも貢献できる可能性がある。以上を要するに、本論文は博士（薬科学）の学位として十分な価値があると認められる。