

審査の結果の要旨

氏名 酒井 寛

神経系前駆細胞からのニューロン産生は主に胎生期に起こり、胎生終期から出生後にはほとんどニューロンを産生しなくなる。従って、発生早期の神経系前駆細胞は未分化でありながらニューロンを産生する能力を保持するための機構が備わっていると考えられる。しかし、そのメカニズムについては不明な部分が多い。神経系前駆細胞が発生早期でニューロン産生能をもつメカニズムのひとつとして、クロマチン構造因子 high mobility group A (HMGA)の関与が知られている(Kishi, Fujii et al., 2012)。HMGA タンパク質は早期神経系前駆細胞で発現が高く、時期が経るにつれてその発現が減少することが知られている。また、ニューロン分化能を失った出生後の神経系前駆細胞に HMGA を過剰発現すると再びニューロン産生が上昇することが知られている。従って神経系前駆細胞のニューロン分化能に HMGA が大きく貢献していると言える。しかしながら、HMGA がどのようにして神経系前駆細胞のニューロン分化能を制御しているかは未だに明らかではなかった。当研究室の先行研究によって、神経系前駆細胞において HMGA の下流で発現が上昇する遺伝子として Plag family proteins のひとつである Pleiomorphic Adenoma Gene1(Plag1)が同定された。神経系前駆細胞で HMGA2 を過剰発現すると Plag1 の発現は大きく上昇した。また、ニューロン産生期の神経系前駆細胞では Plag1 が高発現しており、ニューロン分化に従い発現量が低下すること、また発生後期のアストロサイト産生期神経系前駆細胞では発現が低いこと、すなわち Plag1 の発現量と神経系前駆細胞のニューロン分化能が相関していることが示されていた。しかし、神経系前駆細胞のニューロン分化制御に関する Plag1 の機能はこれまでほとんど不明であった。

本論文では大脳新皮質由来神経系前駆細胞(神経幹細胞)をモデル系として、Plag1 が HMGA の下流で神経系前駆細胞からのニューロン分化過程においてなんらかの機能を担っている可能性を考え、その検証を行った。

本論文は以下の3章に大別される。

第一章は序論であり、神経系前駆細胞のニューロン分化、アストロサイト分化を制御する様々なシグナル伝達経路とそれらにかかわる因子を挙げ、それら様々な因子の分化における役割を述べている。そのうえで新たなニューロン分化を促進するシグナル伝達経路として HMGA-Plag1 シグナル伝達経路に着目した経緯について述べている。

第二章において、in vitro 実験系での神経系前駆細胞のニューロン分化における Plag1 の機能の検証を行っている。Plag1 を神経系前駆細胞に過剰発現実験を行い、ニューロン産生期神経系前駆細胞が未分化維持条件下であってもニューロン分化が促進されたことに加え、ニューロン分化能を失ったアストロサイト産生期神経系前駆細胞においても、Plag1 過剰発現がニューロン分化を促進することを見出した。また、Plag1 のノックダウン実験を行い、ニューロン産生期神経系前駆細胞のニューロン分化が抑制されることを見出している。これらのことから、in vitro 実験系において Plag1 はニューロン分化を促進する機能があると結論している。

第三章では、in vivo 実験系を用いて神経系前駆細胞のニューロン分化における Plag1 の機能解明に取り組んでいる。ニューロン産生期のマウス胎児大脳皮質に Plag1 過剰発現ベクターを導入し、ニューロン分化が促進され

ることを明らかにした。また、同様にニューロン産生期のマウス胎児大脳皮質に Plag1 ノックダウンベクターを導入し、その結果神経系前駆細胞のニューロン分化が抑制されることも見出した。

これらの結果と第二章の結果から「Plag1 の過剰発現によって、神経系前駆細胞のニューロン分化が in vitro/in vivo において促進されること」「Plag1 のノックダウンによって in vitro/in vivo において神経系前駆細胞のニューロン分化が抑制されること」を見出した。以上の結果から、Plag1 は神経系前駆細胞のニューロン分化に貢献する可能性を示している。

以上のように本論文では、大脳新皮質由来神経系前駆細胞を用いて、ニューロン産生期神経系前駆細胞において発現が高く、アストロサイト産生期神経系前駆細胞では発現の低い Plag1 が、神経系前駆細胞のニューロン分化を正に制御する機能を有することを明らかにしている。さらに本論文では、先行研究によって明らかになっていた HMGA2 の下流で Plag1 の発現が上昇することと併せて考え、「Plag1 が HMGA の下流で作用し、神経系前駆細胞のニューロン分化に貢献している」可能性を示し、HMGA2-Plag1 経路がニューロン分化の作用機序を説明する新たなシグナル伝達経路である可能性を示している。

この知見は、これまで様々な分子の関与が示されてきた神経系前駆細胞からのニューロン分化において、あらたなシグナル伝達経路の存在を示すものでありその全容の解明に貢献するものである。また、近年注目を集める再生医療工学、特に神経幹細胞を任意のニューロンタイプに誘導する技術に貢献し、脳梗塞などの治療を行おうとする医療技術にも貢献できる可能性があるものである。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。