

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 田宗 秀隆

本研究は、精神神経疾患に関与する遺伝子変異を持つヒトの神経発生の細胞生物学的理解を促進する手法を開発するため、統合失調症発症に対する高い脆弱性を持つ 22q11.2 欠失症候群をモデルとしてヒト iPS 細胞由来神経細胞の形態および機能解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 定型発達および 22q11.2 欠失症候群の患者由来のヒト iPS 細胞に対して、神経転写因子 **neurogenin-2** を任意のタイミングで強制発現できる配列を遺伝子導入し、細胞株として樹立した。培養法に種々の工夫を組み合わせることで、神経細胞への迅速な分化誘導を実現した。
2. 複数の神経分化状態における RNA 発現状態を網羅的に解析することで、定型発達と 22q11.2 欠失症候群由来の神経細胞における分化時系列が明瞭に分離されることを明らかにした。また、神経細胞骨格や前シナプス接着分子の発現は経時的に増加した一方、後シナプス接着分子や PSD 構成タンパクの発現量上昇は限定的であることを示した。その他のマーカー分子の解析とあわせ、誘導された神経細胞の分化はげっ歯類から想定される一般的な興奮性神経細胞に近い分化系譜を辿っているが、分化はげっ歯類よりも遅い可能性を示唆した。
3. 詳細な形態学的検討のため、蛍光タンパク質によるスパーラベリングを行った。マウスのグリア細胞と共培養することによりヒト iPS 細胞由来神経細胞の分化をさらに促進させた結果、定型発達由来の神経細胞では一次分枝の数が多くなり神経細胞の形態が複雑化する一方、22q11.2 欠失症候群由来の株では複雑化が軽微であるという変化を検出した。この変化はグリア細胞との共培養を行わない場合にはみられなかった。

以上、本論文はヒト iPS 細胞由来の神経細胞を用いて経時的な形態解析および機能解析を行い、細胞自律的な変化と細胞外からのシグナルへの応答が分離できるという概念を実証した。本研究は精神神経疾患の神経発達期におけるヒトに特徴的な分子機構を理解する上で重要な基盤になると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。