

審査の結果の要旨

氏名 森 川 桃

本研究は、モータータンパク質であるキネシンスーパーファミリータンパク質 KIF21B について、その機能を明らかにするため、特異的な抗 KIF21B 抗体と分子遺伝学的手法を用いた *Kif21b* ノックアウトマウスの作成によりその解明を試みたものであり、下記の報告がなされた。

1. キネシンスーパーファミリータンパク質は 45 種類以上のメンバーからなる分子モーターであり、これまでにノックアウトマウスの解析を通して様々な生命機能に関与していることが報告されてきた。KIF21B に関しては GWAS 研究により自己免疫疾患や神経変性疾患への関与が示唆されており、本研究ではノックアウトマウスの解析を通して KIF21B の機能を解明することを目的とした。
2. 日本白色種ウサギに抗原ペプチドを免疫することにより特異的な抗 KIF21B ポリクローナル抗体の作成に成功し、その抗体を用いたウェスタンブロッティングにより、KIF21B は成熟マウスの脳と脾臓に多く発現していることが示された。特に、脳での発現が多く、KIF21B が脳において何らかの機能を有することが示唆された。
3. 脳における KIF21B の機能を解明するため、ノックアウトマウスの作成とその行動試験を計画した。実際に行動試験に最適な C57BL/6 系統のマウスから樹立された RENKA ES 細胞（新潟大学・崎村建司先生）を用いて *Kif21b* のノックアウト (*Kif21b*^{-/-}) マウスの樹立に成功した。前述の抗 KIF21B 抗体を用いたウェスタンブロッティングにより、KIF21B がノックアウトマウスにおいて発現していないことも確認した。
4. *Kif21b*^{-/-}マウスは生後 0 日から成体になるまでの継時的な体重測定によると野生型 (*Kif21b*^{+/+}) マウスと比較して多少軽いものの、成長し子孫を残すことが可能であった。脳での発現が多いことから脳重の比較も行ったが、わずかに小さいだけであった。
5. *Kif21b*^{-/-}マウスを用いた行動試験を実施した。その結果 KIF21B は体のバランスや運動機能には関与していないことが示唆された。さらに、記憶学習における KIF21B の機能を調べるため、このマウスに対して記憶行動試験を行ったところ、野生型のものと比較して、記憶パラダイムにおける有意な異常が検出された。

6. 記憶学習などの脳の高次機能は神経細胞の樹状突起スパインの可塑性によって支えられている。このため、記憶の中枢である海馬に着目し、海馬の神経回路を電気生理学的に解析した。結果として、海馬神経細胞の刺激応答性ならびにその可塑性において、野生型のものと比較して、有意差を検出した。また、その細胞学的基盤となるスパイン細胞骨格の形態変化について、免疫組織化学法等を用いて詳細に検討し、野生型のものと比較して、有意差を検出した。

以上、本研究はキネシンモータータンパク質である **KIF21B** の機能を調べるため、特異的な抗 **KIF21B** 抗体ならびに新規 *Kif21b* ノックアウトマウスを **C57BL/6** バックグラウンドにおいて直接的に作成することに成功し、新たな解析モデル動物を樹立したものである。またこのノックアウトマウスの行動ならびに神経系の変異について初期的解析を行ない、記憶学習にかかわる神経回路網の性質において、野生型のものと比較して有意差を検出している。この新規ノックアウトマウスの樹立によって、今後キネシン分子モーターのかかわる新しい神経回路網形成メカニズムの解明が飛躍的に進むことが強く期待され、学位の授与に値するものと考えられる。