

論文審査の結果の要旨

氏名 武尾 優

本論文は、マウス大脳新皮質における神経細胞の生成を促す情報伝達機構を解析したものである。特に、G タンパク質共役受容体を介した情報伝達機構の重要性を示している。本論文は、序論、結果、考察、および材料と方法の各項目から構成されている。序論では、大脳新皮質に存在する神経前駆細胞から神経細胞が生成する機構について、過去の知見が概説されている。さらに、神経前駆細胞の運命決定における細胞外シグナルおよびその膜受容体の重要性、とくに G タンパク質共役受容体を介した情報伝達機構を研究対象とするものの意義が記載されている。結果の項では、本研究で得られた結果が記述されている。考察の項では、結果の解釈が述べられている。材料と方法の項では、本研究で用いた実験手法について記載されている。

本研究により、G タンパク質共役受容体の一つである GPR157 が、発生期大脳新皮質の神経前駆細胞に特異的に発現することを見出している。さらに、GPR157 の役割解析の結果、GPR157 を介したシグナリングが神経前駆細胞の神経分化を促進することを見出している。また、GPR157 を介したシグナリングは、三量体 G タンパク質 Gq およびイノシトール三リン酸によって媒介されていることを明らかにしている。さらに、GPR157 の内因性リガンドが脳脊髄液中に存在、脳の発生時期に応じて、その活性は変容することを明らかにしている。

従来、多種多様な情報伝達機構が神経前駆細胞の運命決定に寄与していることが報告されている。しかし、G タンパク質共役受容体を介した情報伝達機構の寄与についてはほとんど報告がない。本研究は、神経前駆細胞の神経分化における G タンパク質共役受容体の役割を世界に先駆けて報告したものであり、神経前駆細胞の複雑な運命制御機構を理解する上で極めて重要であると考えられる。また近年、脳脊髄液が神経前駆細胞の運命に影響を及ぼすことが明らかにされ始めているが、その役割を司る膜受容体やリガンドに関する報告は数少ない。本研究では、GPR157 の内因性リガンドが脳脊髄液中にあることを明らかにしている。この知見は、脳脊髄液と神経前駆細胞との情報交換を媒介する重要な膜受容体として G タンパク質共役受容体を新たに提示している。このことは、神経前駆細胞の運命制御における脳脊髄液の重要性の理解を飛躍的に進展させると考えられる。したがって、本論文は学位論文として十分な内容を含んでいると判断された。

なお、本論文の内容は、倉林伸博氏、Minh Dang Nguyen 氏、眞田佳門氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を立案・実行したもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。また、審査会において、図表等を分かりやすくするように要求し、そのように本文が改訂された。以上を踏まえ、審査委員会は全員一致で合格と判断した。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。