

審査の結果の要旨

氏名 河合 宏紀

本論文は、まず緒言において全体の導入が述べられている。次に第一章から第四章によって構成されている。第一章は序論であり、研究の背景が引用された図とともに述べられている。第二章は材料と実験方法の詳細が述べられている。第三章は結果が述べられた文章と図によって構成されている。第四章は考察が述べられている。最後に結言によって全体のまとめが述べられている。

哺乳類の脳内に存在する神経幹細胞は、一生にわたってニューロンを産生する。神経幹細胞は通常静止状態にあり、長期的に維持されているが、適切なタイミングで活性化されて分裂・分化する。Notch シグナルは静止期神経幹細胞の維持と、分裂の促進という重要な機能を果たしているが、いかにしてこの相反する 2 つの制御を行っているのかは明らかでなかった。側脳室の側壁に面した脳室下帯は最大の神経幹細胞ニッチの一つである。近年、成体マウスの脳室下帯においては Notch 受容体アイソフォームの一つである Notch1 が活性化神経幹細胞の維持を担っていることが報告されたが、静止期神経幹細胞の維持を担う Notch 受容体アイソフォームは、不明であった。本論文においては、まず、Notch1 及び Notch3 のマウス脳室下帯における発現パターンを免疫染色、FACS による静止期神経幹細胞と活性化神経幹細胞の単離後の RT-qPCR、及び *in situ* hybridization によって解析し、Notch3 が静止期神経幹細胞で高発現していることを見出した。さらに、Notch3 のノックアウトマウスを用い、マーカー分子を用いた脳室下帯の細胞の定量解析や、静止期神経幹細胞を定量するための複数の異なる方法を用いた解析によって、Notch3 が静止期神経幹細胞の数を維持することに貢献していることを示している。さらに、Notch3 のノックダウンと Notch3 の強制的な活性化によって、Notch3 が神経幹細胞の分裂を抑制することに貢献していることを示している。

脳室下帯の神経幹細胞は嗅球を構成する多種のニューロンを産生する。脳室下帯の神経幹細胞は、存在する脳室下帯の領域の違いによって産生する嗅球のニューロンのサブタイプが異なることが知られている。したがって、脳室下帯の領域ごとに神経幹細胞は異なる制御を受けている可能性があるが、領域特異的に神経幹細胞の機能を制御する分子的メカニズムについてはほとんどわかっていなかった。本論文においては、Notch3 の発現パターンを調べたところ、その発現に領域特異性があつたことから、Notch3 が領域特異的な神経幹細胞の制御分子なのではないかと考えて解析を行った。Notch3 の欠損マウスの脳室下帯を領域ごとに分けて解析したところ、Notch3 欠損マウスにおいて、脳室下帯の中でも dorsolateral、lateral、ventral 領域において静止期神経幹細胞が減少して

いることが示唆された。さらに、成体マウスにおける嗅球の新生ニューロンを調べたところ、**Notch3** 欠損マウスでは静止期神経幹細胞が減少していた領域から主に産生されるニューロンサブタイプが顕著に減少しており、その他の領域から産生されるニューロンサブタイプの減少量は小さいか、もしくは有意には減少していないことが示唆された。これらの結果から、**Notch3** が脳室下帯の静止期神経幹細胞を領域特異的に維持する分子であることが示唆された。

なお、本論文は、川口大地、**Benjamin D. Kuebrich**、北本武郎、山口正洋、後藤由季子、古舘昌平との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 1405 字