

# 論文審査の結果の要旨

氏名 大城 洋明

本論文は、発生期マウス脳においてニューロン成熟に着目し研究を行っている。その中で、HP1 $\gamma$ ならびに HP1 $\gamma$ リン酸化の機能解析を行っている。

本論文では、まず、HP1 $\gamma$ の発現様式について検討を行っている。免疫組織染色の結果から、HP1 $\gamma$ が発生期の脳新皮質において発現していること、また、その発現量はニューロン分化後の移動に伴って増加することを示している。加えて、脳新皮質に特徴的である層構造と HP1 $\gamma$ の発現様式について解析を行い、層ごとに異なった発現様式を示すことを示唆している。また、HP1 $\gamma$ の発現量の変化は *in vitro* 初代培養系においても観察されており、発現様式の変化が脳における三次元構造などの影響を受けないものである可能性を示唆している。

次に、ニューロンの成熟とともに HP1 $\gamma$ の発現様式が変化することから、HP1 $\gamma$ がニューロン成熟に寄与しているかどうか検討を行っている。まず、*in vitro* 初代培養系を用いて HP1 $\gamma$ のノックダウンを行い、ニューロン成熟、本研究では突起形成に与える影響を検討している。その結果、HP1 $\gamma$ が軸索、樹状突起の形成に必要であることを示している。さらに、HP1 $\gamma$ の過剰発現によって、軸索、樹状突起の形成が促進されることを示している。それぞれの実験において、細胞死には影響が見られないことから、HP1 $\gamma$ が突起形成そのものに重要な役割を果たすと考えられる。また、*in vivo* においても、HP1 $\gamma$ が交連ニューロンの軸索伸長に重要であることを示している。

ここで、神経活動や神経栄養因子といった外部からのシグナルがニューロン成熟に寄与するという知見から、HP1 $\gamma$ と外部シグナルとの関係について検討を行っている。その結果、外部シグナルによって HP1 $\gamma$ の 93 番目のセリン残基 (S93) がリン酸化されるといふ、非常に新しい知見を得ている。この HP1 $\gamma$  S93 リン酸化がニューロン成熟に与える影響について、SA 変異体を用いて検討を行っている。その結果、*in vitro*、*in vivo* 両方において、HP1 $\gamma$  S93 リン酸化が突起形成に寄与することを示唆している。

以上のように、本論文で得られた結果は、HP1 $\gamma$ がニューロン成熟に寄与することを示した新規性の高い研究であると考えられる。加えて、外部シグナルによって HP1 $\gamma$ がリン酸化されることを見出し、そのリン酸化がニューロン成熟に寄与する可能性を示した。HP1 $\gamma$ のリン酸化との関連については、ほとんど知見がなく、非常に新規性の高い報告であると考えられる。本論文より、ニューロン成熟における多数の遺伝子の協調的な制御に関して、そのメカニズムの一端を明らかに出来た可能性が考えられる。

審査会においては、それぞれの実験や結果、結論に対して、多くの質疑がなされた。論文提出者 (大城洋明) は、その質疑に対して回答し、議論が行われた。中でも、HP1 $\gamma$ がニューロン成熟に対して直接寄与しているのかという点に関して、どのような遺伝子群が HP1 $\gamma$ の標的となっているのか、ゲノム上で HP1 $\gamma$ はどのような結合様式をしているのか、などについての議論が行われた。この点においては、さらなる検討を行い、より興

味深い現象が示されることが期待される。いくつかの結果においては、検定法などの統計、グラフでの表示方法に関しては、改善すべき点があるとの意見も出た。また、論文内の考察についても、議論となる点がいくつか見られた。中でも、HP1 $\gamma$ のリン酸化に依存した機能、依存していない機能については、より深く考察する必要があると考えられる。信頼性の高い、さらなる検討も行う必要があり、より堅実な議論がされることを期待する。しかしながら、非常に困難な実験系を自ら構築した点、また、研究を着実に進展させた点については、論文提出者（大城洋明）の能力は十分に評価に値すると考えられる。

なお、本論文の一部は、平林祐介、古田泰秀、岡部繁男、後藤由季子との共同研究（Genes to Cells, 20:2, (Feb. 2015)）であるが、論文提出者（大城洋明）が主体となって分析及び検証を行ったものであり、論文提出者（大城洋明）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 1,755 字