

## 審査の結果の要旨

氏名 董 銘

本研究は神経細胞の物質輸送に重要な役割を果たしているキネンシンスーパーファミリー蛋白 1 A (Kinesin Superfamily Protein 1A: KIF1A) の生体内における役割の解明のため、発生工学を用いて作出されたマウス系統を用い、蛋白量の低下が引き起こす神経細胞の病変につき解析したものである。KIF1A を完全に欠失したマウスホモ接合体は出生後すぐに死亡するため、成熟した神経細胞における KIF1A 機能の解析は困難であった。本研究では、KIF1A 遺伝子座への loxP 配列挿入により KIF1A 蛋白産生低下をきたす *kif1a(II/II)* 系統と、これと KIF1A 欠損マウスヘテロ接合体 *kif1a(-/+)* の交配により作成された *kif1a(II/-)* の解析を進め、この系統において生後 5—7 か月より発症する神経症状が、筋萎縮性側索硬化症と類似した運動障害、組織病理学的所見を示すことを報告し、神経細胞におけるキネシン関連蛋白によるシナプス小胞前駆体輸送障害が運動ニューロン病の発症に関与している可能性があることを示した。

これらの一連の KIF1A 変異マウスの解析を行った結果、同年齢の野生型と比べ、*kif1a(II/II)*, *kif1a(-/+)*, *kif1a(II/-)* はそれぞれ、68%, 56%, 29% に KIF1A 蛋白量が低下し、それに対応して rotarod test での保持時間の低下がみられ、蛋白量低下により加齢にともなう運動障害を発症することを蛋白量依存的に解析できるモデル系を作出した。

この病変の病理組織学的解析では、運動ニューロンに特異的な変成所見が認められた。脊髄の運動ニューロンの軸索に異常なニューロフィラメントと膜小

器官様構造物の蓄積とが見られ、ニューロンの変性を促すと考えられた。運動ニューロンでは核周辺の細胞質で産生された蛋白などが非常に長い軸索の先端まで輸送されることが重要であり、KIF1A 蛋白の減少はこの過程の異常を引き起こす可能性を強く示唆している。

神経系における軸索輸送の意義の解析はマウス発生工学を用いて進められているが、しばしばホモは致死的でヘテロは特徴的な病変を示さず解析が困難な場合も多い。本研究では様々な KIF1A 蛋白の低下を示す系統を作成し、その中でも蛋白低下の顕著な系統で成人発症の運動ニューロン病と類似したモデルの作出に成功し、今後の神経系統の機能に重要な遺伝子／蛋白の解析の手法としても有意義なものと思われる。

以上の成果から、本研究は軸索輸送における KIF1A の生理的役割の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。