

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 緒方 徹

本研究は神経組織において神経軸索を支持する機能を持つシュワン細胞の分化制御のメカニズムを明らかにするため、ラットの初代培養系、神経細胞との共存培養系、ラットを用いた同種間末梢神経移植の実験を行っている。それぞれの系において分化を制御する細胞内シグナルの機能を検討するためにアデノウイルスベクターによる遺伝子導入を用いて特定のシグナル経路を活性化、あるいは不活化することで以下の結果を得ている。

1. シュワン細胞の分化に関連することがこれまで報告されてきた、neuregulin, IGF-I などのリセプター型チロシンキナーゼのリガンド群はいずれも細胞内シグナルである MEK-ERK 経路と PI3K-AKT の経路をそれぞれ活性化する。そして、今回 MEK-ERK 経路の活性化はシュワン細胞の分化に対しては抑制的な効果を示すことが明かとなった。

2. 一方で PI3K-AKT 経路の活性化はシュワン細胞の分化マーカーである MAG の mRNA レベルを上昇させ分化を促進することが示された。リセプター型チロシンキナーゼを活性化する各リガンドのシュワン細胞分化に対する影響は MEK 経路と PI3K 経路との活性のバランスによって決定されていることが示唆された。

3. 遺伝子導入により PI3K-AKT 経路を恒常的に活性化されたシュワン細胞は神経細胞との共存培養系において野生型に比べ高い髄鞘形成能を示した。この結果は PI3K 経路の活性化によりシュワン細胞の分化マーカーだけでなく、髄鞘形成にいたる過程全体が促進されていることを意味している。

4. また、同様の効果は同種間末梢神経移植を用いた個体レベルの実験系でも示された。すなわち、移植する神経片内のシュワン細胞に遺伝子導入することで PI3K 経路を活性化することが可能であった。そして、この移植片を用いることでより効率に髄鞘形成が誘導さ

れることが組織学的に示された。この結果は移植される細胞のシグナル分子を調節することでその挙動を目的の方向へと誘導するアプローチを実践したものである。

以上、本論文はラットのシュワン細胞の実験系において細胞内シグナル PI3K 経路の活性化がシュワン細胞の機能である髄鞘形成を促進する効果を持つこと、そしてこの知見が将来的には細胞移植を用いた治療技術に応用可能であることを示している。神経再生の試みの中でシュワン細胞の機能を明らかにする上で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。