

審査の結果の要旨

氏名 後藤 純

本研究は脳構築過程および脳高次機能において重要な役割を演じていると考えられる非受容体型チロシンキナーゼである Fyn の生理機能を明らかにするために、神経系における *fyn* 欠損マウスの表現型について分子生物学的・病理学的解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 約 12,000 遺伝子産物のプローブを搭載したマイクロアレイを用いて、成体 *fyn* 欠損海馬と野生型海馬の遺伝子発現の比較を行い、発現量の異なる遺伝子群を約 500 個同定した。このうち、*fyn* 欠損海馬において発現量が顕著に減少していた遺伝子の多くはミエリン構成タンパク質および成熟オリゴデンドロサイトに発現する遺伝子である事を同定した。ミエリン関連遺伝子の発現量はノザン解析においても *fyn* 欠損脳で低下している事が確かめられ、*fyn* 欠損脳では成熟オリゴデンドロサイトの数が少ない事が示された。故に、Fyn は成熟オリゴデンドロサイトの分化・生存に重要である事が示された。
2. C57BL/6 を遺伝的背景として持つ *fyn* 欠損マウスを作製したところ、その一部が重篤な水頭症を発症する事を見出した。病理脳切片の観察から、*fyn* 欠損マウスの両側脳室および第三脳室が顕著に拡大しているものの中脳水道の形態は正常である事が認められ、交通性水頭症である事が示された。
3. 脳内における Fyn の発現部位を lacZ 染色で調べた結果、髄液産生器官である脈絡叢や吸収器官に Fyn の発現は認められず、水頭症の原因が脳髄液循環の異常に因るものでは無いことが示唆された。
4. 発生期の脳切片の観察から、*fyn* 欠損脳の脳室の拡大及び大脳皮質の薄化は胎生 18 日齢において既に顕著であり、生後さらに進行することが示された。

生後 6 日齢の *fyn* 欠損脳では脳梁および内包軸索の変性と脱落が認められ、ウエスタンブロットおよび免疫染色の結果、変性軸索周囲におけるアストロサイトの増殖が示された。胎生後期脳の *fyn* 欠損脳では神経細胞の移動に若干の異常が認められた。したがって、*fyn* 欠損脳では神経細胞の移動の異常もしくはオリゴデンドロサイトの異常が軸索変性とグリオシスを伴った水頭症を引き起こすことを示した。

5. ヒト家族性水頭症の原因遺伝子とされる細胞接着分子 L1 と Fyn の機能相関について検討し、Fyn が L1 の機能に重要なチロシン残基 (Tyr1176 および Tyr1229) をリン酸化することを示した。

以上、本論文は *fyn* 欠損マウスの脳構築過程における表現型の解析から、オリゴデンドロサイトの機能低下が軸索変性を伴った水頭症を発症させることを明らかにした。また、オリゴデンドロサイトの発生過程に Fyn—L1 を介したシグナルが関与する可能性を示唆した。本研究はこれまで未知に等しかった、脳構築過程の異常を伴った交通性水頭症の発症機構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。