

論文審査の結果の要旨

氏名 平林 祐介

本論文は2章からなり、第一章においては Wnt シグナルのニューロン分化に対する役割とこの役割のメカニズムについて、第二章においては Wnt シグナルが神経系前駆細胞に及ぼす効果の時期依存的な変化について述べられている。これまでにどのような外部からのシグナルが脳皮質由来神経系前駆細胞のニューロン分化を誘導するのかは知られていなかった。第一章においては、神経系前駆細胞のニューロン分化を積極的に誘導する因子の同定を試み、分泌因子 Wnt にそのような活性があることを示した。Wnt が神経系前駆細胞のニューロン分化誘導因子であること、及び神経系前駆細胞からニューロンへの分化様式に誘導的な分化促進という機構が存在することを神経系前駆細胞の初代培養系、in utero エレクトロポレーション法などを用いて示した。Wnt は細胞内で JNK を介する経路や β -catenin を介する経路に分かれる。本論文では、活性型の β -catenin が Wnt を作用させた時と同様に神経系前駆細胞のニューロン分化を誘導することを示し、Wnt シグナルは下流で β -catenin を介してニューロン分化を誘導していることを明らかにした。さらに Wnt によるニューロン分化誘導メカニズムを検討した。その結果、 β -catenin/TCF 複合体がニューロン運命決定に重要な転写因子 Neurogenin1 (Ngn1) の発現を直接誘導することによって Wnt シグナルはニューロン分化を誘導していることを明らかにした。第二章においては脳発生の時期依存的に神経系前駆細胞に対する Wnt シグナルの効果が変化していくことを示した。脳皮質神経系前駆細胞は発生時期に依存して増殖→ニューロン分化→グリア分化とその運命を変えるがそのメカニズムについては未解明の部分が多い。本論文は、Wnt シグナルの神経系前駆細胞に対する効果は増殖促進→ニューロン分化誘導（増殖抑制）→効果なし、というように時期依存的に変化することを示した。これは、外部のシグナルに対する細胞の応答の変化が脳発生における神経系前駆細胞の運命変化に大きく寄与していることを示している。これまで、神経系前駆細胞の時期依存的な運命変化は、それぞれの運命を誘導する外因性のシグナルの時期依存的な増減によるものが大きいと考えられていた。しかしながら、本論文は同じ Wnt シグナルに対しても神経系前駆細胞の応答は時期によって変化すること示した。第一章で示したように、発生中期においては Wnt が神経系前駆細胞のニューロン分化を誘導し、増殖を停止させた一方で、発生後期においては Wnt により神経系前駆細胞の増殖が促進されニューロンの割合は減少した。また、発生後期においては Wnt シグナルを活性化させてもニューロン分化は起こらなかった。またこの時のメカニズムとして Ngn1 プロモーター領域の Histone に対する修飾が関わっていることを示唆するデータを示している。

これらの結果は神経系前駆細胞の運命制御に外因性のシグナルに対する細胞内因性の応答変化が重要な役割を果たすことを示唆している。本論文に得られた知見は、大脳形成において非常に重要なステップであるニューロンの数、ニューロン産生のタイミングの制御の理解に大きく貢献すると考えられる。

なお本論文は伊藤靖浩、田畑秀典、仲嶋一範、秋山 徹、増山典久、後藤由季子との共著であるが、論文提出者が主体となって実験及び解析を行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（生命科学）の学位を授与出来ると認める。