

## 審査の結果の要旨

氏名 山本 誠士

中枢神経発生領域では、FGF-FGFR システム下流で活性化される FRS2  $\alpha$  の Shp2 結合部位に存在するチロシン残基をフェニルアラニンに置換した *Frs2*  $\alpha^{2F/2F}$  変異体マウスを用い、FRS2  $\alpha$  を介したシグナルが中枢神経系の発生過程における神経分化、神経幹細胞の維持にどのような役割を果たしているのかを解析した。*Frs2*  $\alpha^{2F/2F}$  変異体マウスは野生型マウスと比較し、脳の層構造が薄く疎であり、明らかに神経発生に強い障害が認められ、*Frs2*  $\alpha^{2F/2F}$  変異体マウスおよび野生型マウスの神経幹細胞および神経前駆細胞(neural stem/progenitor cells; NSPCs)から primary neurospheres 形成能を解析した結果、*Frs2*  $\alpha^{2F/2F}$  変異体マウスの primary neurospheres 形成能は野生型と比較し有意に低下しており、増殖能も弱いことが明らかになった。Intermediate progenitor 細胞を特異的に検出する抗体を用いた免疫染色の結果、胎生 14.5 日 (E14.5) の *Frs2*  $\alpha^{2F/2F}$  変異体マウス脳では野生型マウスと比較して intermediate progenitor 細胞が有意に減少しており、明らかに intermediate progenitor 細胞の維持が正常にできていないことが示された。また、primary neurospheres の分化試験において、*Frs2*  $\alpha^{2F/2F}$  変異体マウスは神経細胞またはグリア細胞への分化は野生型マウスと同様におこるものの、形態の異常や遊走能の異常が観察された。従って、FRS2  $\alpha$  を介したシグナルは中枢神経系発生過程において intermediate progenitor 細胞の維持に不可欠であり、NSPCs の正常な増殖・分化において非常に重要な因子であると考えられる。

血管発生領域では、脳血管が劇的に形成される E10.5 の脳において、血管の形成領域に偏在して CD31 陽性 F4/80 陽性 NG2 陽性細胞の存在が確認された。その細胞は、血管形成領域にて、血管の方向性を決定することに関与しているように見え、一部の細胞は血管分岐点などに結合しており、ペリサイトの存在部位に類似していることが明らかになった。より詳細に観察したところ、CD31 陽性 F4/80 陽性 NG2 陽性細胞は多核または細胞の集合体であることが明らかになった。op/op マウス中脳の解析では、CD31 陽性 F4/80 陽性 NG2 陽性細胞が激減しており、vascular ridge ではペリサイトのカバー率が野生型マウスと比較して有意に低いことが明らかになった。本研究で見出された CD31 陽性 F4/80 陽性 NG2 陽性細胞が、脳血管のペリサイトの少なくともその一部の起源であるとするれば、CD31、F4/80(macrophage 系マーカー)という血球系マーカーを発現し、多核または細胞集団という特徴より、ペリサイトの新しい起源を提唱することとなり、血管発生学的にも細胞生物学的にも非常に興味深い結果であることが示された。

以上、本論文は中枢神経系における神経発生および神経幹細胞の維持機構と、中枢神経系における血管発生という異なる分野においてそれぞれ新しい知見を見出した。中枢神経系領域では FRS2  $\alpha$  を介したシグナルの重要性を明らかにし、血管発生領域ではペリサイトの新しい起源を提唱している。これら 2 つの異なる領域からのアプローチにより、個体発生における中枢神経系の発生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。