

論文審査の結果の要旨

氏名 伊藤 靖浩

本論文は 3 章からなり、大脳新皮質発生において非常に重要な現象であるニューロンの移動を制御する新しいメカニズムを各章において明らかにしたものである。第一章においては PDK1-Akt 経路による皮質板内におけるニューロン移動制御、第二章においては Cdk inhibitor による細胞周期停止とニューロン移動の制御、第三章においては Scratch によるニューロン移動開始の制御について述べられている。大脳新皮質を含む中枢神経系は、発生期において機能や形態の異なるニューロンが産生された場所からそれぞれの目的地に長い距離を移動することにより複雑な神経回路を形成して神経系としての機能を発揮する。このニューロン移動は正常な神経発生に必須の現象である。実際、ニューロン移動を制御する遺伝子の変異が様々なヒト脳疾患患者で見つかっている。従ってニューロン移動を制御するメカニズムを明らかにすることは、脳発生のメカニズムを理解する、更に、ヒト脳疾患が起こる機序を知る上で非常に重要である。本論文では大脳新皮質をモデルとしてニューロン移動を制御するメカニズムについて検討している。

第一章においては、大脳新皮質の皮質板内におけるニューロン移動に PDK1-Akt 経路が重要な役割を果たすことを明らかにした。PDK1-Akt 経路が繊維芽細胞などの非神経系細胞の運動に重要な役割を果たすことは知られていたが、ニューロンの移動を制御するかについては不明であった。本論文では中枢神経系特異的 PDK1 ノックアウトマウスの解析、あるいは子宮内エレクトロポレーション法を用いた遺伝子導入などの実験により、PDK1-Akt 経路が正常なニューロン移動に必要であることを示した。PDK1-Akt 経路がニューロン移動を制御するメカニズムを詳しく調べ、まず PDK1-Akt 経路はニューロンが移動の足場として用いる放射状突起の形態形成を制御することを明らかにした。足場を介したニューロン移動の制御についてはあまりわかっておらず、PDK1-Akt 経路の解析から重要な知見が得られることが期待される。更に PDK1-Akt 経路は移動中のニューロンの核-中心体カップリングという現象を制御することを明らかにした。核-中心体カップリングはニューロンで特異的に起き、ニューロン移動に重

要な役割を果たすことが近年明らかになり注目を集めているが、この現象を制御する分子は殆どわかっていない。PDK1-Akt 経路が核-中心体カップリング制御に関わることを明らかにしたことは、本論文で得られた最も重要な知見の1つである。

第二章においては、細胞周期停止を制御する Cdk inhibitor 分子 p27 と p57 が正常なニューロン移動に必須であることを明らかにした。大脳新皮質発生において、未分化な細胞がニューロンに分化すると、細胞はニューロン移動して目的地へ到達するとともに、細胞周期を停止して増殖しないことが知られている。しかし、ニューロン分化、ニューロン移動と細胞周期停止をカップルさせるメカニズムはわかっていなかった。近年、細胞周期停止を担う Cdk inhibitor が繊維芽細胞などの非神経系細胞の運動を制御することが報告されており、Cdk inhibitor が分化、移動と細胞周期停止を結ぶ分子である可能性が考えられる。本論文において、まず p27 と p57 がニューロン分化に伴って発現が上昇することを明らかにした。更に、子宮内エレクトロポレーション法を用いて大脳新皮質ニューロンの p27 あるいは p57 をロックダウンするとニューロン移動が遅くなることを示した。従って、細胞周期進行を負に制御する Cdk inhibitor がニューロン分化に伴って発現し、ニューロン移動を制御することにより、ニューロン分化とニューロン移動、細胞周期停止をカップルさせていることが本論文で示された。

第三章においては、Snail family 分子である転写因子 Scratch がニューロン移動の開始を制御することを明らかにした。大脳新皮質において未分化な細胞は脳の内側に局在し、ニューロンに分化すると外側に向かって移動する。しかし、なぜ分化したニューロンが移動を開始するかは明らかになっていなかった。本論文では Scratch がニューロン分化に伴って発現し、ニューロン移動の開始を制御することを示した。更に Scratch は細胞接着分子の発現制御を介してニューロン移動の開始を制御する可能性を示した。従って、本論文より、ニューロン移動の開始を制御するメカニズムが初めて明らかになった。

なお本論文第二章は増山典久、中山啓子、中山敬一、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。