

論文審査の結果の要旨

氏名 八杉 徹雄

高次機能を司る神経系が機能するためには、多種多様な神経細胞が秩序正しく産生され、次に神経細胞間でネットワーク形成を行う必要がある。本論文ではショウジョウバエ視覚系において神経上皮細胞 (NE 細胞) からメダラ神経幹細胞が産生される仕組みに注目し、その形成過程を制御する分子機構の一端を明らかにしたことについて述べている。

ショウジョウバエ視覚系の形成過程において、ラミナ神経細胞とメダラ神経細胞は共通の NE 細胞から分化する。ラミナ分化に関して、lateral 側の NE 細胞が視神経軸索から分泌される Hedgehog を受け取ることにより分化誘導されることが知られていた。一方、メダラの分化は、medial 側の NE 細胞から順次メダラ神経幹細胞に分化し、その分化は lateral 側に向かう。分化したメダラ神経幹細胞は非対称分裂を行い、メダラ神経細胞を産生する。申請者の研究室において、proneural 遺伝子の一つである *letal of scute (l(1)sc)* が medial 側の NE 細胞で一過的に発現し、NE 細胞からメダラ神経幹細胞への分化において重要な役割を担うことがわかり、この *l(1)sc* の発現は proneural wave と名付けられた。本論文において八杉徹雄は、JAK/STAT シグナルが proneural wave の進行とメダラ分化のタイミングを制御し、さらにラミナとメダラの両神経細胞の産生のバランスの維持に寄与するという新たな知見を示している。

八杉徹雄は、まずエンハンサートラップシステムを用いた発現解析スクリーニングから、ショウジョウバエ JAK/STAT シグナルのリガンドをコードする *unpaired (upd)* が NE 細胞において特異的に発現することを見いだした。さらに、*in vivo* で JAK/STAT シグナルの活性化をみるレポーターシステムの発現解析から、JAK/STAT シグナルが少なくとも 3 齢幼虫初期から中期にかけて、神経上皮の lateral 側で強く、medial 側で弱い活性の勾配を形成することを示した。

引き続き変異体の表現型解析を行った。JAK ホモログをコードする *hopscotch (hop)* や、STAT ホモログをコードする *Stat92E* の機能欠失型変異体では、メダラ神経細胞は野生型株と比較して少なく、ラミナが形成されないことを示した。さらに、*Stat92E* 変異株を用いたクローン解析の結果から、

Stat92E の機能阻害は尚早な proneural wave の進行とメダラ分化を引き起こすことを示した。反対に、活性化型 Hop が神経上皮で過剰発現された際には、proneural wave の進行もメダラ分化も遅れ、神経上皮細胞はその未分化性を維持していた。これらの結果は、JAK/STAT シグナルが proneural wave の lateral 側への進行を負に制御していることを示唆する。さらに、メダラ幹細胞領域から本来のラミナ領域までまたがる広い Stat92E 変異クローンが誘導された際には、本来のラミナ領域においてもメダラ神経幹細胞が観察され、その時ラミナの分化は抑制されていた。この結果は、JAK/STAT シグナルはメダラ分化の速度を調節することで、ラミナと、メダラの両神経細胞の産生数の制御に寄与していると考えられる。

さらに、Hedgehog シグナル、Notch シグナルが JAK/STAT シグナルと相互作用することを示した。upd の発現が Hedgehog シグナルによって制御されることは、Hedgehog シグナルがラミナ分化を制御すると同時に、JAK/STAT シグナルを介して NE 細胞がメダラ神経幹細胞に分化するのを抑制している可能性を示唆する。一方、Notch 変異体ではメダラ神経細胞数が少なく、ラミナが形成されない。これは hop や Stat92E の変異体の表現型と似ている。さらに、DI の発現が JAK/STAT シグナルに依存することを明らかにした。これらの結果は、JAK/STAT シグナルは DI の発現を介して、メダラ分化のタイミングを調節している可能性を示唆する。

本論文では、JAK/STAT シグナルが proneural wave の進行と、それに伴うメダラ分化の制御に重要であることを示した。本研究は、JAK/STAT シグナルの活性の勾配が、神経分化のタイミングを制御することを示した最初の研究である。

理論、実験の組み立ては十分高い水準にあり、実験結果は明快なデータによって示されている。本研究の成果は、ショウジョウバエに限らない神経発生の普遍的なメカニズムの解明、JAK/STAT シグナルによる幹細胞の未分化性維持機構の研究に資するところが大きい。なお本論文は梅津大輝博士、村上智史博士、佐藤純博士、多羽田哲也博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、本研究は博士（理学）の学位に値するものと考えられる。