

# 論文審査の結果の要旨

氏名 星名 直祐

本論文は中枢神経系の細胞での Fyn チロシンキナーゼ標的タンパク質の同定・解析を試みたものである。本論文ではリン酸化プロテオーム解析により Fyn 標的タンパク質の探索を行い、同定した基質候補分子の中から、オリゴデンドロサイトにおける細胞質型チロシンキナーゼ FAK の機能解析と、神経細胞における機能未知の細胞接着因子 Protocadherin17 (PCDH17) の機能解析を行っている。以下にその内容を要約する。

オリゴデンドロサイトの分化誘導が可能な CG4 細胞をモデル系として用い、FAK を Fyn の基質分子として同定した。オリゴデンドロサイトでの FAK の役割は未知のため、CG4 細胞における Fyn/FAK の機能相関を検討し以下のことを示した。(1) CG4 細胞の分化誘導に伴う FAK のチロシンリン酸化は Fyn 依存的であった。(2) CG4 細胞のラミニン依存的な突起伸長は FAK ノックダウンにより抑制された。(3) オリゴデンドロサイトの形態制御に重要な Rho ファミリータン

パク質 Rac1 と Cdc42 の活性は FAK ノックダウンにより低下した。

(4) FAK ノックダウン CG4 細胞への野生型 FAK の発現は突起伸長の抑制を回復したが、FAK Y397F 変異体（不活性型）の発現は回復しなかった。以上より、オリゴデンドロサイトの突起伸長に Fyn/FAK により動員される Rac1, Cdc42 のシグナル系が関与することが示唆された。この研究は、これまで十分な知見が得られていなかったオリゴデンドロサイトにおける Fyn チロシンキナーゼシグナル系の一端を明らかにした研究として意義のあるものとして認める。

続いて、神経回路形成において PCDH17 が果たす役割について以下のことを明らかにした。(1) PCDH17 は脳特異的に発現しており、胎生期から生後一週まで発現量が上昇し、それ以降に減少していくことを見出した。(2) PCDH17 は線条体—淡蒼球/黒質経路に沿って強い発現が見られた。中でも、線条体では吻側、淡蒼球外節及び内節においては内方、さらに黒質網様部では後方のみで発現を示し、大脳基底核の神経回路内でゾーン特異的な発現パターンを示した。(3) PCDH17/PCDH10 は線条体、淡蒼球外節/内節、黒質網様部において完全に相補的な発現パターンを示した。(4) PCDH17 はカルシウム依存的にホモフィリック結合するが、PCDH10 とはヘテロフィリ

ック結合しないことを示した。(5) PCDH17 が神経細胞シナプスに局在することを見出し、PCDH17 の過剰発現が樹状突起上の形態を制御することを見出した。(6) PCDH17 細胞質領域との結合分子として Rac の下流でアクチン細胞骨格の再編成を行う WAVE 複合体因子 Nap1、CYFIP1/2 を同定した。(7) PCDH17 が Fyn によってリン酸化されることを示し、さらに、PCDH17 のチロシンリン酸が WAVE 複合体因子との結合を制御することを見出した。以上の研究内容は、PCDH17 と PCDH10 による大脳基底核におけるゾーン特異的投射を示唆するものであり、またシナプス形成を制御する新たなメカニズムを提唱し得るものとして高く評価できる。

以上、論文提出者はオリゴデンドロサイトにおける Fyn/FAK を介した新たなシグナル伝達経路と神経回路形成において PCDH17 が果たす新たな役割について明らかにした。

なお、本論文のオリゴデンドロサイトにおける FAK の機能解析は手塚 徹、横山 一剛、秦 裕子、尾山 大明、山本 雅との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。