

論文審査の結果の要旨

氏名 川口 大地

本論文では、哺乳類の脳発生において神経系前駆細胞の中から一部の細胞のみがニューロンに分化する機構として Notch-Delta 経路に注目して解析を行っている。神経系前駆細胞からニューロン分化細胞が産生される際に、神経系前駆細胞は一斉にニューロン分化するのではなく、未分化性を維持している神経系前駆細胞の中から一部の細胞のみがニューロンに分化選択される。ニューロン分化細胞の選択は最終的なニューロン数の決定や脳形成において重要な要素である事が考えられるが、どのようなメカニズムによって一部の細胞のみが分化選択されるのかは殆どわかっていなかった。一方、ショウジョウバエの末梢神経などにおいては、Notch-Delta 経路の細胞間フィードバックループによるシグナル差の増幅が均一な細胞集団からの分化細胞選択に貢献している事が示されていた。そこで本論文では、マウス脳発生において Notch-Delta 経路のフィードバックループが未分化な神経系前駆細胞間で機能する事によりニューロン分化細胞が選択されるかを検討している。

まず、神経系前駆細胞における Notch の活性化と Notch リガンド Delta-like 1 の発現の関係を調べるために組織染色を行い、Notch 活性化と Delta-like 1 発現が異なる神経系前駆細胞で相互排他的に起きている事を示した。この事は、神経系前駆細胞間でフィードバックループが機能している事を示唆している。さらに、神経系前駆細胞間での Delta-like 1 の発現量の差によって分化細胞選択が行われるかを脳皮質由来神経系前駆細胞を用いて解析を行っている。その結果、周囲の細胞よりも Delta-like 1 発現量の高い細胞が細胞間相互作用を介してニューロンに分化する事が明らかになった。同様の結果が *in vivo* における実験によっても示されている。これらの結果は、未分化細胞間での Notch-Delta 経路のフィードバックループがニューロン分化細胞選択において機能している事を示唆している。さらに、Delta-like 1 コンディショナルノックアウトマウスを用いて、分化細胞選択における Delta-like 1 の必要性についても検討している。その結果、Delta-like 1 を神経系前駆細胞全体でノックアウトすると神経系前駆細胞はほとんどすべてニューロンに分化してしまうが、一方で周囲の細胞に対して Delta-like 1 をノックアウトした細胞は未分化性がより維持されるという結果が得られており、このことはまさに細胞間相互作用を介したフィードバックループによるシグナル差の増幅モデルを支持している。

これまで、哺乳類の脳発生において神経系前駆細胞からの分化細胞選択を説明する機構としては細胞分裂時に分化決定因子が非対称に分配されて分化細胞が決定するという非対称分配が考えられてきた。しかし、非対称に分配される分化決定因子の存在は未だ明らかにはなっておらず、どのようなメカニズムが分化細胞選択に重要であるのかは

ほとんどわかっていなかった。そのような研究背景の中で、細胞分裂時の非対称性だけでなく細胞間相互作用を介したメカニズムによっても分化細胞が選択されるという事を示した本論文は、脳発生における重要な知見であるといえる。そして本論文により得られた知見は脳発生において重要な要素であるニューロン数の決定の理解に大きく貢献すると考えられる。

なお、本論文は吉松剛志、穂積勝人、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およ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。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。