

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 佐藤 琢也

本研究は、FGF が神経幹細胞／前駆細胞の自己複製能及び増殖能を調節する分子機構を明らかにするため、FGF シグナリングにおいて重要な機能を果たす分子である FRS2 α に注目して、神経幹細胞／前駆細胞の自己複製および増殖における機能解析を行ったものである。

まず、FRS2 α の過剰発現の実験から、FRS2 α のチロシンリン酸化が神経幹細胞／前駆細胞の増殖および自己複製に必要であることが示唆された。次に、FRS2 α の Grb 2 結合部位の変異体 (*Frs2 α ^{4F}*) を使った解析から、この部位は神経前駆細胞の増殖に必要であるが、幹細胞の自己複製には必須ではないことが示された。加えて、*Frs2 α ^{4F/4F}* の神経幹細胞／前駆細胞においては FGF 刺激による Erk の活性化が若干減少していた。さらに、神経幹細胞／前駆細胞において *Frs2 α* をノックダウンした場合には FGF 刺激に応じた Erk の活性化が減少し、増殖および自己複製の両方が阻害された。また、Mek 阻害剤を使った実験から、高い阻害剤の濃度では神経幹細胞／前駆細胞の増殖および自己複製の両方が阻害されるが、低い濃度では増殖だけが抑制され自己複製には影響がないことが示された。また、*Frs2 α* をノックダウンすると神経幹細胞の自己複製が阻害されたが、Hes1 を共発現することでその表現型がレスキューされた。

以上の結果から、FRS2 α は FGF による Erk の活性化レベルを調節することで、神経幹細胞／前駆細胞の自己複製及び増殖の制御に重要な働きをすることが示された。また、FRS2 α —Erk シグナリングの下流で神経幹細胞の自己複製に働く因子の一つが Hes1 であることが示唆された。

本研究は神経幹細胞／前駆細胞の増殖および自己複製におけるシグナル伝達機構の解明に寄与することで再生医療研究への応用に重要な貢献となると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。