

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 今田 信哉

本研究は、早産・低出生体重児の脳性麻痺の主たる病理所見である脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia; PVL) の予防・治療法を開発するため、PVL で特異的に壊死脱落しており、神経障害修復に貢献していると考えられているオリゴデンドロサイト前駆細胞 (oligodendrocyte progenitor cell; OPC) の分化・増殖に関与する因子の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. OPC は低温培養で増殖し、分化は抑制される。増殖効果は 31.5 度で最大となった。
2. OPC の細胞膜上に存在する VDAC1(voltage-dependent anion channel 1)が低温を感知すると、VDAC1 と G α 13 は解離し、G α 13 \rightarrow Cdc42 \rightarrow ERK1/2 \rightarrow Cyclin D/E と核内に細胞増殖シグナルを伝達する。
3. VDAC inhibitor である G3139 は、常温でのみ OPC 増殖作用を有することから、VDAC1 の閉鎖が、低温増殖のスイッチになると考えられる。
4. VDAC1 は OPC の温度センサーとして分化・増殖を制御している可能性が示唆された。
5. VDAC1 は OPC の増殖にとって重要であり、PVL 治療薬のターゲットとなり得る。

OPC は低温で分化が抑制され、増殖が促進されることが判明し、胎児・新生児脳障害における脳低温療法の有効性が細胞分子生物学的観点からも支持される結果となった。

またそれは OPC の細胞膜に存在する VDAC1 が温度センサーとして機能し、G α 13 によって細胞内へシグナルが伝達されることにより起こっていると考えられ、この VDAC1 のカスケードが脳障害とくに PVL の薬物治療のターゲットとなる可能性も示唆された。

以上、本論文は OPC が低温で増殖する事実を明らかにし、胎児・新生児脳障害の予防・治療法の新規開発に向けた、OPC 増殖メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。