

審査の結果の要旨

氏名 梅 森 久 視

本研究は、神経軸索を取り巻く膜構造であり神経伝達速度を飛躍的に高めるために必要不可欠な役割を果たすミエリンが、どのような分子機構により形成されるかを解析したものであり、下記の結果を得ている。

- 1、非受容体型チロシンキナーゼである Fyn の脳内での発現を調べ、Fyn の mRNA がミエリンを形成する細胞であるオリゴデンドロサイトに、そして Fyn 蛋白質がミエリンに発現していることを見いだした。
- 2、ミエリンに存在する Fyn 蛋白質のキナーゼ活性を調べ、Fyn チロシンキナーゼが、ミエリン形成過程の初期に著明に活性化されていることを発見した。
- 3、ミエリン形成初期に、Fyn チロシンキナーゼが活性化される分子機構を調べ、その結果、Fyn が、ミエリン形成に重要な役割を果たす細胞間接着分子であるミエリン関連糖蛋白質 (myelin-associated glycoprotein: MAG) と結合していること、そして、MAG が刺激されると、それに応じて Fyn チロシンキナーゼが活性化されることを *in vitro* ならびに *in vivo* の系で示した。
- 4、活性化された Fyn チロシンキナーゼのターゲット遺伝子を検索し、その結果、ミエリンの主要な構成蛋白質であるミエリン塩基性蛋白質 (myelin basic protein: MBP) をコードする遺伝子の転写が Fyn チロシンキナーゼによって促進されることを発見した。また、MBP 遺伝子のプロモーター内に Fyn response sequence があり、その sequence にミエリン形成の初期に強く結合する蛋白質が存在することを見いだした。
- 5、Fyn チロシンキナーゼの *in vivo* でのミエリン形成における重要性を Fyn 欠損マウスを用いて解析し、Fyn が欠損していると、ミエリンが正常より薄く不揃いであり、ミエリンの形成量ならびに MBP 蛋白質の量が著明に減少することを示した。この結果、Fyn を介するシグナル伝達経路が生体内でミエリン形成に重要であることが証明された。

以上、本論文はミエリンの形成に、ミエリン形成細胞内での「MAG の刺激 (神経軸索とミエリン形成細胞との相互作用による) → Fyn チロシンキナーゼの活性化 → MBP 遺伝子の発現」というシグナル伝達経路が重要であることを生体内で示したもので、ミエリン形成の分子機構を世界で初めて明らかにしたものである。ミエリン形成の異常は脱随疾患として重大な神経機能異常を引き起こすが、そのような脱随疾患の病態解明、そして、予防や治療にも役立つであろうと期待され、学位の授与に値するものと考えられる。