

論文審査の結果の要旨

氏名 渡邊 可奈子

本論文は、PC12 細胞の神経分化機構の Latent プロセスに関わる遺伝子群の同定とその機能解析について述べられている。イントロダクションでは、細胞運命決定機構における準備期としての Latent プロセスと PC12 細胞の神経分化機構について触れ、先行研究において明らかにされた NGF 刺激のタイミング依存的な働きと神経分化プロセスの関係について説明している。さらに、Latent プロセスにおいて必要とされる遺伝子群の同定という研究目標とその意義について十分な説明がなされている。また、続く手法の説明については、行った実験手法、解析が詳細に説明されている。

結果の記述では、先行研究で得られた候補遺伝子群を元に、NGF 刺激による mRNA 発現の時間変化の解析や RNA 干渉法を用いたスクリーニングによって、3 つの遺伝子、*Metrn1*、*Dclk1* 及び *Serp1b1a* が神経分化の Latent プロセスに必要な遺伝子、即ち LP 遺伝子 (Latent プロセス遺伝子) であることを明らかにしている。続いて、LP 遺伝子の発現を制御している上流のシグナル因子を探索し、これら遺伝子の発現が、主に ERK のリン酸化によって制御されているということを示している。LP 遺伝子を過剰発現させたことによる神経突起伸長への影響を解析した実験では、生理的な働きの異なると考えられるこれら 3 つ遺伝子が協調的に神経突起伸長に作用していることを明らかにしている。また、分化を誘導させる刺激を、Latent プロセスを誘導する 1 次刺激と神経突起の伸長を誘導する 2 次刺激に分け、複数の細胞外刺激を 1 次刺激として用いるという枠組みを用いて、神経突起伸長における Latent プロセスの活性を定量的に解析している。この解析手法によって、Latent プロセスにおける LP 遺伝子の発現量と将来の神経突起伸長レベルの間には正の相関があるが、同じく神経分化に必要な ERK のリン酸化レベルと神経突起伸長レベルの間には相関がないことを見出している。

結果を元にした議論においては、LP 遺伝子の発現量は将来の神経突起伸長レベルのデコーダーと解釈できるとの考え方やこれら遺伝子の生体内における役割の考察など、研究全般の意義について書かれている。また、今回の解析における問題点や、データに基づいた、妥当な推測を元に今後の研究の展開に関して述べられている。

なお、本論文の主たる部分は、秋元勇輝氏、柚木克之氏、宇田新介氏、鄭 載勲氏、中牟田信一氏、貝淵弘三氏及び黒田真也氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験・解析を行ったもので、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。