

論文審査の結果の要旨

氏名 浅田 直之

本論文は、「序論」「実験結果」「考察」「結論」「材料と方法」からなり、LKB1 キナーゼを介したシグナル伝達経路が、発生期の脳新皮質における神経細胞移動を制御するメカニズムについて論じられている。

脳新皮質の発生過程において、神経細胞は極めて長い距離を移動する。移動中の神経細胞は高度に極性化しており、進行方向に先端突起を持ち、その根元に中心体、さらにその後方に核が配置する。神経細胞が移動する際には、進行方向への先端突起の伸長、先端突起先端方向への中心体の移動、および中心体方向への核の移動などの一連のイベントが起こる。なかでも特徴的なのは、まず中心体が進行方向に移動し、その後、核と細胞体が中心体の方向に移動するという『中心体先行』の移動様式を示すことである。したがって、移動中の神経細胞において中心体が適切に移動することは、核や細胞体が正しく移動するために必須であると考えられる。そのため、中心体が移動する仕組みを知ることが、神経細胞移動の分子基盤を理解する上で極めて重要である。論文提出者は、LKB1 キナーゼおよびその下流シグナル伝達経路を詳細に解析することにより、神経細胞移動におけるキープロセスである「中心体移動」の分子基盤の一端を明らかにした。

Ser/Thr キナーゼである LKB1 は、様々な動物種の初期胚の極性を制御することが知られる極性制御分子である。論文提出者はまず、発生期のマウス脳新皮質において *Lkb1* が発現していることを見出した。そこで、LKB1 に対する shRNA コンストラクトを作製し、移動中の神経細胞において LKB1 の発現抑制実験を行った。その結果、LKB1 が発現抑制された神経細胞では、中心体が前方に移動せず、神経細胞移動が顕著に遅滞することが判明した。このことから、LKB1 は移動中の神経細胞における中心体移動を制御し、神経細胞移動に寄与すると考えられた。さらに論文提出者は、LKB1 による中心体移動の制御メカニズムに迫るべく、LKB1 の下流シグナル経路を詳細に解析した。その結果、

移動中の神経細胞の先端突起において、LKB1 が Glycogen Synthase Kinase 3 β (GSK3 β) の Ser9 残基をリン酸化して不活性化することを見出した。加えて、この GSK3 β の不活性化に伴って、GSK3 β の標的分子である Adenomatous Polyposis Coli (APC) タンパク質が、先端突起の先端部において微小管のプラス端に結合した。このことと同期して、先端突起の先端部において、微小管の安定化が観察された。さらに重要なことに、LKB1 の発現抑制や、GSK3 β の Ser9 リン酸化の阻害、あるいは APC の微小管結合能の阻害により、先端突起の先端部における微小管が不安定化すると共に、中心体の前方移動が遅滞し、神経細胞移動の停滞が引き起こされた。これらの結果より、神経細胞移動における中心体の前方移動が LKB1-GSK3 β -APC シグナル経路によってコントロールされることが判明した。さらにこのシグナル経路について、論文提出者は以下のモデルを提唱した。すなわち、移動中の神経細胞の先端突起において、LKB1 が GSK3 β をリン酸化して不活性化する。その結果、先端突起の先端部において APC が微小管のプラス端に結合し、微小管を安定化する。安定化した微小管が種々のモータータンパク質によって進行方向に引っ張られ、それに伴って微小管の重合中心である中心体が前方に移動し、神経細胞移動に寄与するというモデルである。本論文は、中心体が移動するために必要な分子基盤を明らかにすると共に、中心体の前方移動が神経細胞の移動プロセスにおいて中心的な役割を果たすことを強く示唆するものであり、当該研究分野に新たな視点をもたらしたと言える。

なお、本論文は、眞田佳門氏、深田吉孝氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって審査委員会は、論文提出者に博士（理学）の学位を授与できると認める。