

論文審査の結果の要旨

氏名 玉井 総一

本論文は、「序論」「実験結果」「考察」「実験材料と実験方法」「結論」からなり、転写因子 Nfil3 の神経細胞保護作用について論じられている。

神経変性疾患とは、神経細胞の変性および脱落が徐々に進行し、様々な神経症状を呈する神経疾患である。代表的な神経変性疾患には、大脳皮質や海馬の神経細胞が脱落するアルツハイマー病や、運動ニューロンが選択的に変性し全身の麻痺を呈する筋萎縮性側索硬化症（**amyotrophic lateral sclerosis, ALS**）などが挙げられる。神経細胞が変性し神経細胞死に至るメカニズムは未だ解明されておらず、これらの疾患には根治的な治療法が存在しない。

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、大脳皮質運動野や脳幹から脊髄に至る上位運動ニューロン、および脊髄前角から末梢神経に至る下位運動ニューロンが選択的に変性し脱落する神経変性疾患である。これら運動ニューロンの脱落に伴って、その投射先の筋肉が萎縮（神経原性筋萎縮）するため、筋萎縮や筋力低下などの症状を呈する。1年間に人口10万人あたり約2人が発症し、人工呼吸器を装着しない場合、症例の約半数が発症後約2-3年で呼吸筋麻痺により死亡する極めて重篤な疾患である。

近年、神経変性疾患の治療において、**neuroprotective therapy** という概念が注目されている。すなわち、神経細胞には神経変性を誘発する条件下で発動する自己保護システムが内在し、このシステムを活性化することによって神経変性疾患の発症を遅延・抑制できる可能性が示され始めている。このような役割を担う分子を同定することは、神経細胞の保護機構の理解を進めるのみならず、神経変性疾患に対する新たな治療戦略の創出につながる。

Nfil3 は、インターロイキン 3 (IL-3) のプロモーター領域に結合する bZIP 型転写因子として同定された。Nfil3 は、種々の免疫系細胞の生存や分化などに重要な役割を担っていることが示されつつある。また、Nfil3 は概日時計の発振や神経栄養因子依存的な神経細胞の生存に寄与している可能性が示唆されている。本研究において論文提出者は、Nfil3 が種々の神経毒（高濃度グルタミン酸、過酸化水素水、イオノマイシンおよびアミロイドβ）によって発現上昇することを見出した。また、ALS モデルマウスである変異

SOD1 トランスジェニックマウスの脊髄においても、Nfil3 の発現量は顕著に増加していた。神経細胞における Nfil3 の発現上昇がどのような役割を果たしているのか解析するため、培養神経細胞において Nfil3 を強制発現させたところ、グルタミン酸刺激依存的な神経変性が顕著に抑制された。一方、Nfil3 を発現抑制すると、同様の刺激による神経変性に対して神経細胞は脆弱になった。これらの結果から、Nfil3 は神経毒依存的な神経変性を抑制し、神経細胞の保護を担う因子であることが示唆された。

さらに論文提出者は、Nfil3 の発現が神経変性疾患の発症を遅延・抑止できる可能性を検証するため、神経系特異的に Nfil3 を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このトランスジェニックマウスを変異 SOD1 トランスジェニックマウスと交配し、二重変異マウスを作製した。二重変異マウスと変異 SOD1 トランスジェニックマウスの各個体について発症期や疾患ステージを精査した結果、二重変異マウスは疾患の発症が顕著に遅延した。二重変異マウスと変異 SOD1 マウスの両群について誕生日から発症期までの期間を比較すると、発症期の平均値は約 18 日延長した。すなわち、Nfil3 の生体における発現は ALS の発症を遅延することを見出した。

以上の結果より論文提出者は、Nfil3 が神経細胞保護を担い、さらにその発現が神経変性疾患の抑止に寄与することを明らかにした。本研究成果は、神経変性疾患の予防・遅延において、Nfil3 を介した保護システムをターゲットとした治療戦略が有用である可能性を提示しており、当該研究分野に新たな視点をもたらしたと認められる。

なお、本論文は、倉林伸博氏、井上昌俊氏、清成寛氏、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研究計画を考案し、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。