

審査の結果の要旨

氏名 岸 雄介

多細胞生物を構成する細胞は、同じ DNA の一次配列情報を持っているにもかかわらず発生の時期や組織ごとにその性質は大きく異なる。これを実現するには、非常に多くの遺伝子の転写状態を細胞ごとに制御することが重要となる。また、癌や神経変性疾患を初めとした様々な疾患や、加齢に伴って細胞内で数多くの遺伝子の転写状態が異なっていることも知られている。これまで、遺伝子の転写制御については個々の遺伝子の転写と、それを制御する転写因子の発現や活性に着目して多くの研究がなされてきた。しかしながら、細胞の状態変化に伴ってどのように数多くの遺伝子の転写を協調的に変化させるメカニズムについてはほとんどわかっていなかった。

クロマチン構造は、転写因子の DNA への接近のしやすさなどを制御しているため、遺伝子の転写に非常に重要な要素の 1 つである。本研究では、このクロマチン構造の変化に注目して、ゲノムワイドな遺伝子の転写制御のメカニズムについて検討を行った。

序章では、クロマチン状態と神経系について研究の背景、既往の研究および本研究の意義について述べた。

第一章では、ニューロンの成熟課程におけるグローバルなクロマチン状態の変化について解析した。ニューロンは、軸索や樹状突起、シナプス、分極した膜電位など様々な特異的な形質を持っている。ニューロンが成熟していく過程では、このような形質を発現してその性質を大きく変化させるが、それに伴って数多くの遺伝子の転写状態が変化する。しかし、これを協調的に制御するメカニズムについてはわかっていなかった。本研究では、ヒストン修飾の免疫染色や、ヌクレアーゼによる切断実験、塩による溶出実験、H1-GFP を用いた FRAP (Fluorescence recovery after photobleaching) といった手法を用いて、ニューロンの成熟課程ではそのクロマチン状態が核全体で脱凝集していることを見いだした。また、次世代シーケンサーを用いた解析からこのクロマチン状態の変化は、遺伝子領域でのみ起きている変化ではなく、遺伝子間領域も含んだよりグローバルな変化であることがわかった。さらに、クロマチン状態の制御を介して遺伝子の転写を制御することが知られている SWI/SNF クロマチンリモデリング因子が、ニューロンの成熟とそれに伴うグローバルなクロマチン状態の変化の両方を制御していることを見いだした。これら結果から、グローバルなクロマチン状態が脱凝集することがニューロンの成熟を誘導し、数多くの遺伝子

の転写状態の変化の引き金となっている可能性が示唆された。

第二章では、神経系前駆細胞におけるグローバルなクロマチン状態の変化について解析した。神経系前駆細胞は、ニューロンやアストロサイト、オリゴデンドロサイトなどの神経系を構成する細胞を産生するが、その能力は発生時期依存的に制限されることが知られている。例えば、胎生期にはニューロンを産生することができるが、周産期以降はニューロンを産生する能力を失い、アストロサイトやオリゴデンドロサイトを産生するようになる。この神経系前駆細胞の発生時期依存的な変化において、数多くの遺伝子の転写状態が変化することが知られているが、これを協調的に制御するメカニズムはわかっていなかった。本研究では、ヌクレアーゼによる切断実験、塩による溶出実験、H1-GFPを用いたFRAPといった手法を用いて、神経系前駆細胞の発生時期依存的な変化に伴ってそのクロマチン状態がグローバルに凝集することを見いだした。また、HMGA 遺伝子群が早期神経系前駆細胞においてクロマチン状態がグローバルに脱凝集するために必要であること、またニューロン分化能にも必要であることを見いだした。これらの結果から、神経系前駆細胞では発生時期依存的にクロマチン状態がグローバルに凝集し、そのことが神経系前駆細胞においてニューロン分化能を失われることに重要である可能性が示唆された。

以上のように申請者は、神経系の細胞において数多くの遺伝子の転写が変化するときのクロマチン状態の変化について検討し、クロマチン状態がグローバルに変化することがその過程に重要な役割を果たすことを示唆する結果を得た。これまでに、ニューロンにおいては加齢やアルツハイマー病に伴って、また癌においてもクロマチン状態がグローバルに変化していることが観察されている。このため、本研究の成果はこれらの疾患に対する新たな薬剤標的を提案し、実際に薬剤を創成する上で医学・薬学・工学分野に貢献するものである。

また、神経系前駆細胞以外の系においても、ES細胞を初めとした様々な幹細胞においてクロマチン状態が脱凝集していることが示唆されている。そのため、この意義を明らかにした本研究は幹細胞を用いた再生医療・組織工学分野に貢献できると考えられる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。