

論文審査の結果の要旨

氏名 藤井 佑紀

組織幹細胞のうちの一つである神経系前駆細胞は神経系を構成する様々なニューロン・アストロサイト・オリゴデンドロサイトを生み出す多分化能を持つ。しかし、神経発生において時期を経るにつれて生み出せる細胞の種類は限られ、特定の領域を除いてニューロン分化能は失われて行く。また、神経系前駆細胞が未分化なまま増殖する能力も低下して行く。神経系前駆細胞がニューロン分化能や未分化なまま増殖するといったポテンシャルが、どのようなメカニズムによって制御されているのかはほとんど明らかになっていない。本論文では、神経系前駆細胞におけるポテンシャルを制御するメカニズムの一端を明らかにした。本論文は2章からなり、第1章では、HMGA (high mobility group AT hook) タンパクによる神経系前駆細胞の核全体でのクロマチンの凝集状態とニューロン分化能の制御、第2章では、神経系前駆細胞において HMGA2 の下流でニューロン分化能を制御する因子 IMP2 (Insulin like growth factor II mRNA binding protein 2) について述べられている。

第1章ではまず、発生時期依存的な神経系前駆細胞のクロマチンの凝集状態の変化に着目して研究が行われた。

幹細胞がそのポテンシャルを失う過程においては、遺伝子の転写パターンが大きく変化する。遺伝子の発現にはクロマチンの凝集状態が深く関係している。クロマチンが凝集していない領域にある遺伝子では、転写因子が接近しやすいために転写が活性化され、逆に凝集した領域では転写が抑制されている。これまで、幹細胞が分化ポテンシャルを失う過程におけるクロマチン状態の変化については、ある特定の遺伝子座における変化について研究されてきた。一方で近年、クロマチン状態の核全体での変化についても報告がなされている。ES 細胞では、神経誘導の過程においてクロマチンの凝集状態が核全体でゆるい状態

から凝集した状態へ変化することが観察されている。だが、その分子的基盤は明らかではない。そして、クロマチン状態のゆるさが ES 細胞の万能性に寄与していると考察されているが、その意義について明らかにはなっていない。また生体内に存在する組織幹細胞である神経系前駆細胞においても核全体でのクロマチン状態の変化が存在するかについては全く分かっていない。

ニューロン分化期の“早期の”神経系前駆細胞と、グリア分化期の“後期の”神経系前駆細胞のクロマチンの凝集状態の変化を生化学的アッセイによって調べたところ、早期では後期に比べてクロマチンの凝集状態が核全体でゆるいことが示唆された。そこで、早期におけるクロマチンの凝集状態のゆるさを制御する因子の候補として、HMGA に着目して研究を行った。HMGA はゲノム上に配列非特異的に結合して広範なゲノム領域の構造制御に関わると考えられる因子であり、早期で発現が高いからである。その結果、HMGA は神経系前駆細胞のクロマチンの凝集状態を核全体でゆるくする働きがあることが観察された。さらに、HMGA はニューロン分化能や未分化なまま増殖する能力といった、早期のポテンシャルを促進した。一連の結果から、早期神経系前駆細胞においてクロマチンの凝集状態が核全体でゆるいことが、早期のポテンシャルの制御に重要である可能性が示唆された。

第 2 章では、HMGA による神経系前駆細胞のポテンシャルの制御についてより深く理解するために、HMGA の下流で早期のポテンシャルを制御する因子を探索した。後期に HMGA2 を過剰発現したとき発現が上昇し、なおかつ早期で発現が高く、発生に従い発現の減少する遺伝子に着目した。マイクロアレイを用いた解析の結果、この条件を満たす遺伝子として IMP2 を見出した。IMP2 が神経系前駆細胞のポテンシャルに与える影響を調べたところ、ニューロン分化能を促進したが、未分化なまま増殖する能力には影響を与えなかった。一連の結果から、IMP2 は HMGA2 が早期神経系前駆細胞において担っている働きの一部、即ちニューロン分化能を制御する実行因子であることが明らかになった。

本研究は、神経系前駆細胞におけるポテンシャルの制御メカニズムの一端を明らかにした、非常に新規性が高く、重要な研究である。本研究は論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったものであり、論文提出者は博士（生命科学）の学位を受けるに十分な研究能力を有するものと考えられる。したがって、

博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上1886字