

氏名(本籍) 石田 剛 (兵庫県)

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 甲 第 635 号

学位授与日付 平成 28 年 3 月 17 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 Cyclin dependent kinase inhibitor による神経前駆細胞の分化誘導と脳形成

審査委員 教授 砂田 芳秀 教授 齊藤 峰輝 教授 森谷 卓也

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

胎生期に脳室帯および脳室下帯に存在する神経前駆細胞 NPC は自己増殖を停止して神経細胞へと分化する。発生した神経細胞は決められた場所へ移動して、出生時には大脳皮質の 6 層構造が形成される。この時期から NPC はグリア細胞への分化に切り替わるが、その分子機構について詳細は解明されていない。NPC から分化する細胞運命の決定には、細胞周期を制御するシグナルが関与することが知られている。細胞周期は cyclin-dependent kinase (CDK) により進行し、CDK inhibitor (CDKI) により抑制的に制御される。

本研究では CDKI の中でも INK4 ファミリーの属する p18 に注目し、NPC の分化における p18 の役割が検討された。方法としては、胎生期の異なる時期にマウス胎児脳に子宮内エレクトロポレーション法により p18 遺伝子を導入して NPC の細胞分裂を抑制し、出生後の大脳皮質の細胞構築を免疫組織化学的に解析している。その結果、①胎生 13~17 の時期に p18 を導入すると、脳室面から皮質への細胞移動が障害される、②神経細胞のかわりにアストロサイトが増える、③特に E13, E14 で遺伝子導入した場合に、アストロサイトの増加が顕著であることが明らかとなった。本研究により、NPC がニューロンへの分化からアストロサイトへの分化に切り替わるメカニズムに CDKI が関与する可能性が示唆され、また E13, 14 の時期にその感受性が高いことが示された。

研究に用いられた分子生物学的手法は高度な技術であり、免疫組織による形態写真も美しく、説得力のあるデータが提示されている。本論文はサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害分子である p18 が、神経前駆細胞からグリア細胞への分化に関与する可能性を示した興味深い研究であると評価できる。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては学位申請者からパワーポイントを用いて学位論文の背景、目的、方法、結果ならびにその科学的解釈について説明がなされた。学位審査委員からは、CDK 阻害分子の中から p18 に着目した理由、正常な脳形成過程における p18 の発現についての先行知見、in vitro で NPC に p18 を導入した検討、オリゴデンドロサイトへの分化の検討、p18 以外の CDK 阻害分子の検討などについての質問がなされた。これらの点については、まだ十分な検討がされておらず、今後の研究の伸展が期待される。NPC から神経細胞やグリア細胞への分化機構についてはまだ残された疑問点も多い大きな研究テーマであるが、CDK シグナルの制御が分化スイッチに関与する可能性を突き止めた点は学問的にも高く評価でき、学位論文に値すると判定された。