

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	井上 真悠子
論文題目	PR ドメインタンパク質が発生期大脳皮質における多極性形態期の調節に果たす役割		
(論文内容の要旨)			
<p>大脳皮質を構成するニューロンは、発生過程の脳室帯に存在する神経前駆細胞の分裂によって生み出され、その後、分化過程の細胞集団の多くが中間帯と称される領域で一過的に多極性形態を獲得することが知られている。近年、中間帯における多極性形態細胞の分化過程の異常と、神経変性疾患の発症が密接に関与すること明らかになり、大脳皮質の細胞構築における中間帯の役割が注目されている。本論文は、発生・分化の重要な制御因子として知られるPR ドメインタンパク質のうち、Prdm8 およびPrdm16 に着目し、これらのタンパク質が発生期大脳における多極性形態細胞の調節に果たす役割を解明することを目的とした。</p> <p>申請者は、免疫組織学的な解析によって、発生期の脳室帯において、Prdm8が中間帯の限られた領域で発現することを明らかにする一方で、Prdm16が中間帯の直下に存在する脳室帯で特異的に発現することを見出した。また、子宮内エレクトロポレーション法を用いて機能解析した結果、Prdm8 の過剰発現によって多極性から双極性への形態変化が抑制される一方で、Prdm8 をノックダウンすると早期に双極性形態に変化することを発見した。加えて、Prdm8 のレポーターマウスを用いた網羅的な発現解析や、ChIP シークエンスによる解析から、Prdm8 は複数のガイダンス分子を制御することで、多極性形態期の進行を調節している可能性が見出された。また、Prdm16の過剰発現によってプロニューラル遺伝子であるNeuroD1の発現が亢進し、中間帯において前期多極性形態細胞が増加することを示した。更には、Prdm16をノックダウンすると、細胞の正確な移動が損なわれた結果皮質板に侵入することが出来ず、適切な層形成が阻害される様子が観察された。このように、発生期におけるPrdm8およびPrdm16の特異的な発現が損なわれると、生後の大脳皮質の層形成に明瞭な影響を及ぼすことが示されたことから、正確な多極性形態期の推移が後の大脳皮質ニューロンの分化運命の獲得に必要であることが示された。</p> <p>以上の結果から、発生期大脳皮質において、Prdm8およびPrdm16がそれぞれのタイミングで分化過程の細胞の形態変化や細胞移動を調節し合うことで、大脳皮質の細胞構築を制御する可能性が推察された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文はPRドメインタンパク質であるPrdm8およびPrdm16が、発生期大脳皮質における多極性形態細胞の調節に果たす役割を解析したものである。近年、中間帯における多極性形態細胞の分化過程の異常が、神経変性疾患の発症と密接に関与することが明らかになり、大脳皮質の細胞構築における中間帯の役割が注目されている。しかしながら、中間帯における多極性形態期を制御する分子機序の詳細は不明であった。その点で、本論文の研究目的は哺乳類の発生期大脳皮質を制御する分子機序を理解する上で意義のあるものと考えられる。

本論文では、Prdm8が多極性形態期の後期から最終期で特異的に発現する一方で、Prdm16が神経前駆細胞から多極性形態期の前期に移行する段階でその発現を劇的に減少させることを明らかにした。更には、神経分化過程におけるPrdm8の特異的な発現は多極性形態期の長さに影響を及ぼす一方で、神経前駆細胞におけるPrdm16の特異的な発現は前期多極性形態期の調節に重要な役割を果たすことを示している。更には、本研究では、発生期の神経分化過程におけるPrdm8およびPrdm16の適切な発現が損なわれると、細胞の正確な形態変化や移動に影響を及ぼす結果、分化過程の神経細胞の皮質板への侵入が阻害され、あるいは、分化のタイミングが変化することで、大脳皮質の層形成が障害を受けることが示された。本発見は、発生期大脳皮質において異なる領域で特異的な発現様式を示すPRドメインタンパク質が、神経分化過程で観察される形態変化を調節することで、大脳皮質を構成する神経細胞の細胞運命の決定に重要な役割を果たす可能性を示しており、哺乳類大脳皮質の発生・分化制御機構を理解する上で極めて貴重な結果である。

また、本論文では、PRドメインタンパク質が複数のガイダンス分子を制御することで多極性形態期の推移を調節するという全く新しいモデルを提案したことにも重要な意義がある。

以上の成果は、PRドメインタンパク質による大脳皮質の発生制御機構の理解に関して極めて重要な知見を与えるものである。従って本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

平成26年1月24日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日