

京都大学	博士 (医学)	氏 名	BANSOD Shama
論文題目	<p>Hes5 regulates the transition timing of neurogenesis and gliogenesis in mammalian neocortical development  (哺乳動物の脳新皮質発生過程において Hes5 はニューロン産生およびグリア産生の移行タイミングを制御する)</p>		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>During mammalian neocortical development, neural stem/progenitor cells (NSCs) sequentially give rise to deep layer neurons first and superficial neurons later and then transit from producing neurons to glial cells. The control of this transition timing is highly ordered and is very important in determining the cell composition and final size of the brain. Growing evidence implicates the involvement of epigenetic regulatory systems in the regulation of this transition timing. It has been reported that the high mobility group AT-hook (<i>Hmga</i>) genes regulate gene expression by modulating chromatin structure, maintain neurogenic NSCs, and inhibit gliogenesis during early- to mid-embryonic stages through the global opening of the chromatin state. However the mechanism by which the expression of these epigenetic factors is controlled remains to be analyzed.</p> <p>Notch signaling governs various developmental processes, such as, maintenance of NSCs, neurite outgrowth of cortical neurons, and neuronal versus glial fate choice. Hes gene family of basic helix-loop-helix (bHLH) transcriptional repressors (<i>Hes1/3/5</i>) function downstream of Notch signaling and inhibit neuronal differentiation and Hes5 is a key regulator of the maintenance of NSCs after asymmetric mode of neuronal division. To uncover the diverse role of Hes5, transgenic (Tg) mice that overexpress Hes5 in NSCs of the central nervous system, that can be manipulated by Tet-On system was generated.</p> <p>In Hes5 overexpressing Tg mice, the neuronal differentiation from NSCs is strongly inhibited, while the switching from deep to superficial layer neurogenesis was shifted earlier, and gliogenesis was also accelerated and enhanced. By contrast, the transition from deep to superficial layer neurogenesis and the onset of gliogenesis were delayed in the <i>Hes5</i> knockout (KO) mice.</p> <p>The expression of <i>Hmga1/2</i> was significantly reduced in the neocortical regions of the Tg brain as compared to the WT brain. Conversely, expression of <i>Hmga1/2</i> was increased in <i>Hes5</i> KO brain. To reveal the phenotype of <i>Hes5</i> KO brain is mediated by the upregulation of <i>Hmga1/2</i>, <i>in utero</i> electroporation of knockdown of <i>Hmga1/2</i> in the <i>Hes5</i> KO brain was performed. The switching delay was partially recovered by <i>Hmga1/2</i> knockdown in the <i>Hes5</i> KO brain. Furthermore, Hes5 expression led to the suppression of the promoter activity of <i>Hmga1/2</i> in reporter assays.</p> <p>Taken together, these results suggest that Hes5 regulates the transition timing between phases for specification of neocortical neurons and between neurogenesis and gliogenesis accompanied by alteration in the expression levels of <i>Hmga</i> genes.</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は Tet-On システムを用いて脳新皮質発生過程の神経幹細胞において Hes5 を強制発現するトランスジェニックマウスを作製し、脳の形態形成に及ぼす影響を解析した。Hes5 強制発現マウスの胎児脳においては、ニューロン分化抑制により神経幹細胞が維持され、脳室拡大とそれに伴う脳室周囲帯の拡張を認めた。また、脳新皮質領域において、深層ニューロン産生から浅層ニューロン産生への移行、及びニューロン産生からグリア産生への移行もより早期に見られることを確認した。Hes5 強制発現マウスの脳新皮質領域においては *Hmga* 遺伝子の発現が減少していたが、Hes5 ノックアウトマウスにおいては逆に発現の増加を認め、ニューロン・グリア分化の移行タイミングの遅延を認めた。更に、Hes5 の発現が *Hmga* プロモーター活性を抑制することを確認し、Hes5 の発現レベルが *Hmga* 遺伝子の発現レベルを制御することにより、分化の移行タイミングを制御している可能性を示唆する結果を得た。こうしたニューロン・グリア分化の移行タイミングは、脳のサイズや細胞構成を決定する上で重要であることから、脳新皮質発生過程において Hes5 の発現レベルが厳密に制御される必要性が示唆された。

以上の研究は、脳新皮質発生過程を精密に制御するメカニズムの解明に貢献し、発生生物学のみならず医療分野における先天異常の原因究明にも寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年10月11日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公表可能日 年 月 日