

氏 名	ベック 白	チョン 静	ヒー 熹
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)		
学 位 記 番 号	生 博 第 85 号		
学位授与の日付	平 成 18 年 9 月 25 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
研究科・専攻	生 命 科 学 研 究 科 高 次 生 命 科 学 専 攻		
学位論文題目	Persistent and high levels of Hes1 expression regulate boundary formation in the developing central nervous system (持続的で高レベルな Hes1 の発現が中枢神経系の境界形成を制御する)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 杉 田 昌 彦	教 授 垣 塚 彰	教 授 上 村 匡

論 文 内 容 の 要 旨

From the detailed tissue distribution analysis, it was revealed that the bHLH factor Hes1 was persistently expressed at a high level in the all central nervous system boundaries. These boundary cells partition the developing central nervous system into compartments to coordinate neural development. These neuroepithelial cells have characteristics different from compartment cells, such as forming neuron-free zones, proliferating more slowly, and acting as the organizing centers. The applicant investigated the relation between Hes1 expression and the boundary formation. First, it was found that Hes1 expression is persistent and high in boundaries while it is variable in compartments. Next, the loss-of-function study was performed. In the absence of *Hes1* and its related genes *Hes3* and *Hes5*, ectopic proneural bHLH gene expression and neurogenesis occur in the boundary regions, and the expression of the organizer factors is lost or down-regulated. Conversely, the gain-of-function study revealed that the persistent Hes1 expression in neural progenitors blocks neurogenesis and reduces proliferation rates. These results indicate that the mode of Hes1 expression is different between the boundaries and the compartments and that persistent Hes1 expression regulates boundary formation by inhibiting cell proliferation and constitutively repressing proneural bHLH gene expression.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

発生途中の神経系は、境界構造によっていくつものコンパートメントに区切られている。コンパートメント内の領域特異的な細胞分化は、境界細胞から分泌されるモルフォゲンによって制御される。境界は特殊な放射状グリア細胞により構成されるが、コンパートメント内の放射状グリア細胞に比べて一般に増殖能が低く、またニューロンにも分化しないことが知られている。しかしながら、コンパートメントと境界の構成細胞の性質の差を決める分子機構についてはよくわがっていない。申請者は、本論文において、Hes1 の発現モードの違いがコンパートメントと境界の構成細胞の性質の差を決めていることを見出した。

コンパートメント内の放射状グリア細胞では Hes1 の発現量は変化しており、オシレーションする可能性が示唆された。また、Hes1 の発現が低下した細胞ではプロニューラル遺伝子 *Mash1* の発現がみられ、ニューロンに分化しつつあると考えられた。一方、境界内の放射状グリア細胞では常に高レベルに Hes1 が発現しており、プロニューラル遺伝子の発現はまったく見られなかった。しかし、Hes1 ; Hes3 ; Hes5 欠損マウスでは、境界においてプロニューラル遺伝子が発現して異所性のニューロン分化が起こるとともに、モルフォゲンの発現が消失あるいは低下した。また、隣接する Otx2 陽性のコンパートメントと Gbx2 陽性のコンパートメントが一部癒合していた。すなわち、Hes を欠損すると、境界は形成されないが、形成されても維持されないことが示された。逆に、コンパートメントの細胞に Hes1 を持続発現させるとニューロン分化が抑制されるとともに、細胞増殖能が低下した。以上の結果から、Hes1 の発現が高レベルで持続すると増殖能やニューロンへ

の分化能が抑制されて境界細胞としての性質を獲得すること，一方，コンパートメント内の放射状グリア細胞が高い増殖能を維持するには Hes1 の発現が持続しないこと（おそらくオシレーションすること）が必要であることが示された。以上，申請者は Hes1 の発現モードの違いがコンパートメントと境界の構成細胞の性質の差を決めていることを明らかにし，神経発生生物学研究に大きく貢献する結果を得た。

したがって本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。また，平成18年7月10日論文公聴会を開催し，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。