

伊藤 綾子 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Analysis of Tsukushi (TSK) function in the central nervous system
(中枢神経系における Tsukushi (TSK) 分子の機能解析)

Tsukushi (TSK) は、種々のシグナル経路 (BMP, Notch, FGF 等) を細胞外環境で調節することにより、様々な局面で発生を制御するきわめてユニークな分泌因子である。本研究では、脊椎動物の中枢神経系における TSK の機能を明らかにすることを目的とし、ノックアウトマウス (TSK-KO マウス) 作製をはじめとする種々の実験・解析を行った。

まず、TSK の中枢神経系における発現を詳細に解析し、発生期から成体に至るまで、神経幹細胞の局在する眼の辺縁部と脳室下帯直下の上衣細胞層で強く発現することに着目した。網膜幹/前駆細胞において、Wnt シグナルが増殖促進活性をもつ事が知られていたが、網膜辺縁部で TSK は Wnt と隣接して発現すること、TSK は Wnt のレセプターである Frizzled4 に選択的に結合することで Wnt シグナルを抑制することを明らかにした。さらに、TSK-KO マウスを用いた内在性 TSK の生体内機能の解析では、毛様体で網膜幹/前駆細胞の増殖が亢進していることを確認した。次に、TSK-KO マウスでは大脳脳室下帯での細胞増殖にも変化が認められ、脳室下帯で誕生し嗅球に移動する新生ニューロンが著しく増加していることを明らかにした。次に、神経回路形成について解析を行い、TSK-KO マウスでは前交連がほぼ欠失することを見いだした。

これらの結果から、1) TSK は細胞外環境因子として Wnt シグナル経路を抑制することにより網膜幹/前駆細胞の増殖を調節していること、2) おそらく同様のしくみで脳室下帯の神経幹細胞の分化・増殖を制御すること、3) 前交連神経回路形成に重要な役割をはたすことが明らかとなり、中枢神経系におけるシグナル分子の細胞外調節の重要性が示唆された。

公開審査では、脳室下帯における TSK の増殖制御の詳細、TSK-KO マウスにおける側脳室拡大の理由、脳室下帯における阻害因子の実体、前交連異常の発症機序の詳細、種々のシグナル経路に対する TSK の結合の有意性、網膜形成における TSK の作用機序、細胞外環境における TSK の機能と作用実態、TSK の機能の統一の見解、TSK 変異マウスの行動異常、統計処理に関する注意、TSK の分子進化に関する考察などについて質疑が行われ、申請者からは概ね適切な解答が得られた。

本研究は、新規分泌因子 TSK の中枢神経系における機能を初めて明らかにしたものであり、新規 Wnt シグナル調節因子としての作用機序を解明し、様々な生理機能を担う種々のシグナル経路を、細胞外環境で調節することの重要性を示したという点で、学位論文としてふさわしい意義ある研究と評価された。

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋 打 健 児

審査結果

学位申請者名：伊藤 綾子

専攻分野：神経分化学

学位論文題名：

Analysis of Tsukushi (TSK) function in the central nervous system
(中枢神経系における Tsukushi (TSK) 分子の機能解析)

指導：田中 英明 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年2月8日

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋打健児

審査委員 脳回路構造学担当教授

玉巻伸幸

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

中西宏之

審査委員 知覚生理学担当教授

宋文志