

フェリンバン アダーリ アブドハリーム 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Akhirin is involved in the neural stem cell regulation in the mouse spinal cord
(Akhirinはマウス脊髄の神経幹細胞制御に関与する)

高等脊椎動物の成体の中枢神経系において、脊髄の中心管を取り囲む上衣細胞は神経幹細胞としての能力をもつことが示されているが、その生体内の制御については多くが未解明である。申請者は、神経分化学分野で同定された分泌因子 Akhirin が脊髄中心管の上衣細胞に発現することに注目し、マウスの脊髄発生、および成体の脊髄損傷時における役割について検討した。

まず、マウス胚における Akhirin の発現パターンを詳細に解析し、9.5 日胚の床板に始まり、腹側の神経上皮、中心管周囲の上衣層に発現するが、14.5 日胚以降は減少し、成体ではほとんど発現が見られないことを明らかにした。次に、この分子の生理機能を明らかにするため、Akhirin 遺伝子のノックアウトマウスを作成し、その表現型を解析した。その結果、変異体の脊髄では BrdU を取り込む増殖細胞が減少し、脊髄のサイズに縮小が認められた。さらに、細胞の増殖能をニューロスフェア法によって検討し、変異体由来の細胞は増殖能が低下していることを明らかにした。また、各種のマーカーを用いた解析により、変異体では Nestin や GFAP 陽性の神経幹細胞が減少すること、また脊髄の腹側パターン形成に顕著な異常は認められないものの、Isl1 陽性のニューロンが減少することを示した。次に、Akhirin の発現が胚発生期に一過的で、成体では通常発現しないことに着目し、成体の脊髄損傷時の発現変化について検討した。成体の脊髄中心管周囲の上衣層は神経幹細胞ニッチとして知られており、損傷時には上衣細胞が活性化することが報告されている。実際に、脊髄に損傷を与えたモデルマウスにおいて、上衣/神経幹細胞の指標となる Vimentin、Nestin の染色性が亢進することを確認し、損傷後 1 日目にして Akhirin の発現が著しく上昇することを見いだした。

これらの観察および実験結果から、分泌因子 Akhirin はマウスの脊髄において、中心管周囲の神経幹細胞ニッチの構成因子として脊髄の発生、修復における神経幹細胞の活性を制御している可能性が示唆された。

公開審査では、細胞分化への関与の真偽と詳細、細胞接着因子としての検討、Akhirin の細胞局在について、分泌因子としての作用機序の説明、脊髄のサイズ定量的詳細、一部の免疫染色結果の解釈について、マーカー解析に関する注意、細胞増殖に対する影響の領域性について、ニューロスフェア実験における培地への添加、脊髄損傷実験の実際など、審査員から多数の質問がなされたが、申請者からはおおむね妥当な回答と考察がなされた。

本研究は、脊髄の神経幹細胞の増殖と分化の制御に分泌因子 Akhirin が関与することを初めて示したもので、脊髄の発生のみならず、脊髄の神経幹細胞ニッチの解明、および脊髄損傷の治療法の開発に向けての手がかりを提供したという点で、学位論文に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

鳥打 健児