

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	AN BOYANG
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Human-biased <i>TMEM25</i> expression promotes expansion of neural progenitor cells to alter cortical structure in the developing brain (大脳皮質発達における <i>TMEM25</i> のヒト特異的発現レベル制御による神経幹細胞の増殖促進と層構造変化)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 今村 拓也 審査委員 教 授 荻野 肇 審査委員 教 授 千原 崇裕</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>他種動物神経系での解析結果をヒト医療に応用するためには、動物種の違いはどのように生まれるのかという難題に対処することが必須となる。この難題に対処するには、多数の動物種特異的分子を同定し、その細胞レベルでの機能的意義を一つ一つ明らかにしながら、全体構造変化の適応的意義を明らかにすることが突破口を拓くはずである。動物種特異的遺伝子産物はそのような分子の代表であり、神経系で働くものとして <i>TMEM14B</i> を含む十程度のヒト特異的遺伝子が同定されている。しかし、これだけでは脊椎動物において徐々に起こってきた大脳進化を説明するには十分と言えず、動物種で共通して存在する遺伝子群も一定の役割を果たすはずである。</p> <p>これに対して学位申請者は、ヒト特異的遺伝子である <i>TMEM14B</i> を含む~200 の遺伝子から構成される膜タンパク <i>TMEM</i> ファミリー遺伝子群の一つに着目することで、動物種で共通して存在する遺伝子の役割を明らかにすることにした。ヒトの神経幹細胞においてマウスの神経幹細胞よりも多く発現するものをスクリーニングし、さらに、近傍に発現する制御性ノンコーディング RNA がヒトでのみ認められるものを 5 つ見出した。うち、ヒトとマウスにおけるアミノ酸相同性が最も高い <i>TMEM25</i> を選択し、<i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> における機能解析を行い、種間で共通性の高い遺伝子の発現変動のヒト大脳進化への関与の程度を評価することとした。本学位論文においては、ヒト iPS 由来神経幹細胞における <i>TMEM25</i> ノックダウンにより発現をマウス型に変えると幹細胞増殖が阻害されること、逆にマウス胎仔由来神経幹細胞と胎仔脳におけるマウス・ヒト <i>TMEM25</i> 強制発現どちらでも幹細胞増殖が促進し、新皮質の浅層ニューロンの数が増えて層の厚みが増すことを示した。また、このメカニズムは pAkt シグナルの活性化とヒト特異的遺伝子である <i>ARHGAP11B</i> の発現上昇が仲介することを明らかにした。</p> <p>上記の成果は、申請者の筆頭著者論文として SCI 国際学術雑誌 (FEBS Letters) に掲載された。学位申請論文にはその内容が良くまとめられており、引用文献も適切に網羅されていることから、関連する周辺知識も十分に備えていることがわかる。以上、審査の結果、本論文は統合生命科学研究科学学位論文評価基準を満たし、著者は博士 (理学) の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。</p>			