Canonical TGF- β Signaling Negatively Regulates Neuronal Morphogenesis through TGIF/Smad Complex-Mediated CRMP2 Suppression

中嶋, 秀行

<https://hdl.handle.net/2324/1937179>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

(別紙様式2)

氏名	中嶋 秀行			
論文名	Canonical TGF- β Signaling Negatively Regulates Neuronal Morphogenesis through TGIF/Smad Complex-Mediated CRMP2 Suppression			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	神野 尚三
	副査	九州大学	教授	吉良 潤一
	副査	九州大学	教授	神庭 重信

論文審査の結果の要旨

神経回路の発達にはニューロンの正常な形態形成が必要であり、神経回路の発達不全は精神・神経疾患を引き起こすことが示唆されている。Transforming growth factor- β (TGF- β) ファミリーサイトカインは神経発生に重要な役割を果たしていることが知られているが、ニューロンの形態形成における役割については不明な点が多い。このため本研究では、TGF- β ファミリーサイトカインの Smad 依存性の古典的 (canonical) シグナル経路に着目し、ニューロンの形態形成における役割を検討した。海馬初代培養ニューロンに TGF- β ファミリーサイトカインを添加すると、樹状突起と軸索の伸長が抑制された。TGF- β ファミリーサイトカインによって活性化された Smad は transcriptional repressor TG-interacting factor (TGIF) と複合体を形成し、ニューロンの極性を制御している collapsin response mediator protein 2 の発現を抑制した。また、ヒト iPS 細胞由来ニューロンに TGF- β ファミリーサイトカインを添加すると、神経突起の伸長が抑制された。さらに、神経発達障害の患者で同定されている変異を導入した TGF- β 受容体 1、Smad4 または TGIF をマウスの海馬由来ニューロンとヒト iPS 細胞由来ニューロンに発現させると、樹状突起の形態に異常が認められた。これらの結果から、TGF- β ファミリーサイトカインはニューロンの神経突起の伸展を抑制することで、神経回路の正常な発達に関わっている可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験では、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、おおむね満足すべき回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。