

E3ユビキチンリガーゼRMND5AはWntおよびラパマイシン標的タンパク質シグナル伝達経路を制御することによりヒト神経幹／前駆細胞の増殖能を維持する

中川，拓海

<https://hdl.handle.net/2324/7396171>

出版情報：Kyushu University, 2025, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：



(別紙様式2)

氏 名	中川 拓海
論 文 名	E3ユビキチンリガーゼRMND5AはWntおよびラパマイシン標的タンパク質シグナル伝達経路を制御することによりヒト神経幹／前駆細胞の増殖能を維持する
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 磯部 紀子 副 査 九州大学 教授 新井 文用

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

哺乳類の脳皮質の発生過程では、神経幹／前駆細胞（NS/PC）がニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトを順に産生する。ヒトのNS/PCは他の哺乳類よりも長く増殖し、よりも大きな脳皮質を形成することができる。しかし、ヒトのNS/PCが増殖能を維持するメカニズムはまだ十分に解明されていない。そこで本研究では、ヒトNS/PCの増殖能を維持させる分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。まず、ヒト遺伝子を標的とするガイドRNAライブラリーとヒトiPS細胞由来NS/PC細胞株（AF22）を用いて遺伝子ノックアウトスクリーニングを行い、増殖の維持に重要な遺伝子を探索した。その結果、E3ユビキチンリガーゼをコードするRMND5Aを候補遺伝子として同定した。次に、RMND5Aを標的とするshRNAを用いてRMND5Aをノックダウン（KD）し、ヒトNS/PCの増殖能への影響を調べた。その結果、RMND5AのKDによって、AF22の増殖が低下し、ニューロンへの分化が促進されることがわかった。また、RMND5AをKDしたiPS細胞から作製した脳オルガノイドにおいてもニューロン分化が促進していた。これらの結果から、RMND5AはヒトNS/PCの分化を抑制することで、増殖能の維持に関与していることがわかった。続いて、RMND5AがヒトNS/PCのニューロン分化を阻害するメカニズムを検証した。その結果、RMND5AをKDしたAF22では、ニューロン分化を促進するWnt/b-カテニンシグナル伝達経路が活性化し、細胞増殖の維持に重要なラパマイシン標的タンパク質（mTOR）シグナル伝達経路の抑制に関与するタンパク質の発現が増加していた。以上の結果から、RMND5AはWnt/b-カテニンシグナル伝達経路を負に、mTORシグナル伝達経路を正に制御することで、ヒトNS/PCの増殖状態の維持に関与していると考えられた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。