

論文内容要旨

論文題目

Regulation of neural stem cell maintenance by PI3K and mTOR

責任分野： 脳神経外科学分野

氏名：佐藤 篤

【内容要旨】(1,200字以内)

神経幹細胞はニューロン・アストロサイト・オリゴサイトの3系統のいずれにも分化できる能力すなわち「多分化能」を有し、かつ永続的に自己を複製しながら増殖する能力すなわち「自己複製能」を併せ持った細胞であり、幹細胞状態で静止・増殖、あるいは上記3系統の細胞へと分化するなどして神経系の発生や再生の過程で重要な役割を果たしている。この神経幹細胞の幹細胞状態の維持や分化の制御には種々の細胞外因子が関わっているが、その中で上皮成長因子 (EGF)、線維芽細胞成長因子2 (FGF2) の2つの増殖因子は神経幹細胞の維持・増殖において必須の働きをしていることが示されている。しかしながら、これらの増殖因子がどのような分子機序により幹細胞の維持・増殖を制御しているかは依然として不明なままである。そこで今回私は、(神経幹細胞の維持増殖における) phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) と、一般にその下流でPI3Kの制御下に機能しているとされる mammalian target of rapamycin (mTOR) の、2つの細胞内シグナル伝達キナーゼの関与について検討を行った。

最初に神経幹細胞においてEGF, FGF2がこれらのキナーゼを活性化しているかどうか検討したところ、EGF, FGF2の添加によりPI3K, mTORそれぞれの下流で機能するAkt, p70 S6 kinaseのリン酸化亢進が認められ、EGF, FGF2が神経幹細胞においてPI3K, mTORを活性化していることが示唆された。次にこのようなPI3K, mTOR活性化の神経幹細胞維持・増殖における役割について検討を行った。PI3K, mTORそれぞれの阻害剤LY294002, rapamycinを用いてEGF, FGF2によるこれらキナーゼの活性化を抑制したところ、単独の薬剤処理では神経幹細胞の増殖は軽度抑制されたものの、自己複製能の指標とされるneurosphere形成能や、分化状態の指標となる幹細胞/分化マーカーの発現には変化が見られなかった。しかしながらLY294002とrapamycinの併用によりPI3KとmTORを同時に抑制したところ、neurosphere形成能ならびに幹細胞マーカーの発現が抑制され、代わってアストロサイト分化マーカーであるGFAPの発現が誘導された。これらの結果は神経幹細胞の増殖にはPI3K, mTOR両者の活性化が必要であるのに対して、幹細胞状態はいずれか一方の活性化により維持可能であることを示唆している。

以上の本研究の知見から、PI3K, mTORがEGF, FGF2による神経幹細胞の増殖・維持に関与していること、ならびに神経幹細胞維持についてはこれらキナーゼが同一経路上ではなく、互いに独立した補完的な経路において機能している可能性が示唆された。

平成 21 年 1 月 8 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 佐藤 篤

論文題目： Regulation of neural stem cell maintenance by
PI3K and mTOR

審査委員：主審査委員

倉智 博久



副審査委員

藤井 聡



副審査委員

藤井 順逸



審査終了日：平成 年 月 日

【 論文審査結果要旨 】

Neural stem cell (NSC)の増殖には成長因子である、EGF と bFGF が必須であることが分かっているが、本研究では、NSC の増殖と、幹細胞としての性格を維持するのに、細胞内シグナル伝達経路のうち、どの経路が重要であるのかを解析している。

胎児マウスの前頭葉から、NSC を確立し、以下の点を明らかとしている。

- ① EGF と bFGF によって PI3 kinase の下流の Akt がリン酸化され、mTOR の下流で機能する p70 s6 kinase がリン酸化された。
- ② それぞれの阻害薬を用いて、PI3 kinase と mTOR が活性化される意義を検討したところ、どちらか単独の阻害では、NSC の増殖の軽度抑制が見られたのみで、幹細胞としての性格は失われなかった。
- ③ しかし、PI3 kinase と mTOR の両者を同時に阻害すると、幹細胞としての性格を失い、アストロサイトに分化した。

以上の、実験事実から、一般的に PI3 kinase の下流に mTOR があると考えられているが、神経幹細胞では、一つの可能性として、両者が並列のシグナル経路を形成していることも考えられた。

このデータを脳腫瘍の治療に応用する可能性を考えると、まず、PI3 kinase と mTOR 両方の経路の阻害薬を投与して、腫瘍幹細胞を分化させて、感受性を良くしてから化学療法や放射線療法を行うという可能性が考慮される。予備審査では、がんの治療戦略としての側面に焦点をあてていたもので、本来のデータそのものを主として発表して欲しいとの意見があった。

本研究には、① PI3 kinase と mTOR が EGF と bFGF による神経幹細胞の維持に関与すること、② この 2 つの kinase が non-overlapping role を果たしていること、の 2 つの新知見があり、十分に博士号に値する研究成果である。

したがって、論文審査は合格である。

(1, 200字以内)