

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 藤岡 祐介

論 文 題 目


FUS-regulated region- and cell-type-specific transcriptome is associated with cell selectivity in ALS/FTLD

(FUS に制御される部位・細胞特異的トランスクリプトームは ALS/FTLD の病変選択性に関連する)

論文審査担当者

主 査 委 員

名古屋大学教授

木山博資 

名古屋大学教授

高橋雅英 

名古屋大学教授

若林俊彦 

名古屋大学教授

指導教授 神取元 

論文審査の結果の要旨

ALS と FTLD に共通した原因遺伝子である FUS は RNA 結合蛋白であり、RNA 代謝障害を背景とした病態が両疾患で推定されている。しかし、FUS の各中枢神経系細胞における FUS の RNA 代謝に関わる生理的機能については明らかでない。

本研究では、マウス胎児由来の運動神経細胞、大脳皮質神経細胞、小脳神経細胞、大脳皮質神経細胞の初代培養を作成し、マウス *FUS* 遺伝子に対する shRNA を発現するレンチウイルスを用い、各細胞で FUS のノックダウンにより発現量、選択的スプライシングが変化した遺伝子を網羅的に解析した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下の通りである。

1. FUS のノックダウンにより ALS/FTLD 病態に深く関わる細胞で、より多くの遺伝子の発現量が変化し、細胞の被る影響の強さを反映していると考えられた。
2. FUS 制御下の選択的スプライシング変化は運動神経細胞、皮質神経細胞間でのみ類似しており、選択的スプライシング変化は細胞特異的に調節されている可能性がある。
3. FUS の RNA への結合性には中枢組織間で差が無く、スプライソームにおける他分子が細胞種ごとの特異性を規定している可能性もあり、蛋白相互作用の検討が必要である。
4. 両細胞で選択的スプライシングが変化した遺伝子の多くが神経機能調節に関わるものであり、これらの変化が臨床的サブタイプにおける病変部位決定に関与していることが示唆された。

本研究は ALS/FTLD の病変選択性を規定する要因を明らかにするための重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。