

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 Md. Imrul Hasan Chowdhury

論 文 題 目


Prickle2 and Igsf9b coordinately regulate the cytoarchitecture of the axon initial segment

(Prickle2 と Igsf9b は軸索起始部の細胞構築を協調的に制御する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

木山博資 

名古屋大学教授

委員

久場博司 

名古屋大学教授

委員

山中亨弘 

名古屋大学教授

指導教授

貝 瑞 弘 三 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2





本研究では、中枢神経系における Prickle2 の分子機能を解明するため、高感度質量分析を用いたプロテオミクス解析を行い、多数の Prickle2 相互作用分子を同定した。新規の Prickle2 結合分子として同定した Igsf9b は一回膜貫通蛋白質として神経軸索や樹状突起に分布している。Igsf9b は軸索の遠位部に集積し、軸索起始部(Axon initial segment, AIS)に局在する AnkyrinG (AnkG)と相互排他的な局在を示した。RNA 干渉法による Prickle2 の発現抑制は、Igsf9b の脱局在を引き起こすとともに、Igsf9b と相互排他的に局在する AnkG の脱局在を誘導した。また Igsf9b 発現抑制が Prickle2 抑制と同様の AnkG 脱局在を生じることを見出した。これらの結果は、Prickle2 と Igsf9b が協調的に AnkG の軸索局在を制御していることを示唆した。

本研究に対し、以下の点について議論した。

1. AnkG と Igsf9b の相互排他的な局在に関しては、Igsf9b が軸索遠位部に局在し、AnkG と相互排他的な分布を見出しました。既報で Igsf9b はシナプス中心部ではなく周辺部に集積し、シナプス成熟に関与していることが知られています。詳細な分子メカニズムは検討していませんが、私たちは Igsf9 がシナプスと同様に、AIS の領域制限を規定することで、AIS の細胞構築に関与していると考えています。
2. 私どもは AnkG 発現レベルにおける Prickle2/Igsf9b 複合体の影響について検討していません。しかしながら、Prickle2 がユビキチン化タンパク質であり、動的な発現制御を受ける蛋白質である特徴を考慮すると、AnkG を含めた量的な解析は重要な手掛かりを得られる可能性があるかと思えます。
3. 自閉症スペクトラム障害で認められた微小欠失は Prickle2 遺伝子座すべてを含む領域で欠失していることから完全機能欠失変異であると思われます。ただこの欠失は片側染色体のみ生じていることからハプロ不全であり、その病因は量的不足に起因するものと考えられます。
4. Igsf9b に着目した理由は、Prickle2 免疫沈降物の質量分析から得られた蛋白質ペプチドのイオン化データから MaxQuant ソフトウェアを用いて半定量解析を行ったところ、Igsf9b が Prickle2 結合分子の中で最も多くのペプチド量が同定されたからです。また Igsf9b 以外では Mtbl1 や Map1a のような AIS 細胞構築に関与する蛋白質も同定されている。総じて私どものプロテオミクス解析は AIS 制御分子が Prickle2 インタラクトームで集積していることを明らかにしました。
5. Prickle2 は興奮性および抑制性神経で高発現していますが、Igsf9b は抑制性神経に強く発現していることが報告されています。従って、Prickle2 機能不全による Igsf9b の局在異常は抑制性神経の内因システムへ強く影響を及ぼしているかもしれないと考えています。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	Md. Imrul Hasan Chowdhury
試験担当者	主査 木山博資  副査 ₁ 入場博司  副査 ₂ 山中貴弘  指導教授 貝淵弘 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AnkGとIgsf9bの相互排他的な局在とそのメカニズムについて 2. AnkG蛋白質発現におけるPrickle2/Igsf9b複合体の関与について 3. てんかん/ASD患者におけるPrickle2機能欠損の分子病理について 4. Prickle2相互作用分子解析の意義とIgsf9bの重要性について 5. 神経ネットワーク過活動におけるPrickle2の関与について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経情報薬理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				