

学位授与番号：甲 1075 号

氏 名：小川 優樹

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 3 月 28 日

学位論文名：

**Elavl3 is essential for the maintenance of Purkinje neuron axons.**

（小脳プルキンエ細胞の軸索恒常性維持における Elavl3 の役割）

学位論文審査委員長：教授 大橋十也

学位論文審査委員：教授 渡部文子 教授 井口保之

# 論文要旨

氏名	小川 優樹	指導教授名	岡野ジェイムス洋尚
主論文			
Elavl3 is essential for the maintenance of Purkinje neuron axons (小脳プルキンエ細胞の軸索恒常性維持における Elavl3 の役割)			
Yuki Ogawa, Kyoko Kakumoto, Tetsu Yoshida, Ken-ichiro Kuwako, Taisuke Miyazaki, Junji Yamaguchi, Ayumu Konno, Junichi Hata, Yasuo Uchiyama, Hirokazu Hirai, Masahiko Watanabe, Robert B. Darnell, Hideyuki Okano, Hirotaka James Okano Scientific Reports. 2018; 8: 2722.			
要旨			
【背景・目的】			
<p>RNA 結合タンパク質の一種である神経特異的 Elavl タンパク質は、標的の RNA に結合することでその安定性や選択的スプライシングの調整を行う機能を持つ。神経特異的 Elavl タンパク質のターゲットの多くは、軸索やシナプスの構造に関連する因子であり、その調整を通じて未熟なニューロンから成熟ニューロンへの分化誘導を促進することが知られている。一方で成熟ニューロンにおいても神経特異的 Elavl タンパク質の強い発現が認められるが、ニューロンが成熟した後における神経特異的 Elavl タンパク質の機能はあまり研究がなされてこなかった。近年では神経特異的 Elavl の遺伝子変異あるいは機能低下と神経疾患の関連が示唆されており、さらなる機能解析が求められていた。</p>			
【方法】			
<p>本研究では <i>Elavl3</i><sup>-/-</sup>マウスを用いることで、神経特異的 Elavl タンパク質の機能と神経変性疾患の関連について検討を行った。</p>			
【結果】			
<p><i>Elavl3</i><sup>-/-</sup>マウスは進行性の運動機能障害を示し、老齢期においては顕著な小脳失調症を示した。小脳の詳細な解析を行うと、<i>Elavl3</i><sup>-/-</sup>マウスの小脳ではプルキンエ細胞の軸索に特徴的な膨大変性が認められた。さらに <i>Elavl3</i><sup>-/-</sup>マウスのプルキンエ細胞では軸索輸送能の低下や、神経極性の異常を示唆するデータが得られた。</p>			
【結論】			
<p>これらの結果から、神経特異的 Elavl タンパク質は成熟ニューロンにおいて軸索の恒常性維持に特に重要な機能を果たす可能性が推察された。<i>Elavl3</i><sup>-/-</sup>マウスは、小脳プルキンエ細胞の軸索変性や小脳失調症を自然に発症する極めてユニークなモデル動物である。今後このマウスの研究が進むことで、神経変性疾患の新たなメカニズムが解明されるものと期待される。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

小川 優樹氏の学位申請論文は主論文 1 編からなり、主論文のタイトルは「Elavl3 is essential for the maintenance of Purkinje neuron axons」、日本語では「小脳プルキンエ細胞の軸索恒常性維持における Elavl3 の役割」と題され、2018 年に Scientific Reports 誌に発表された。同誌のインパクトファクターは 2016 年で 4.259 である。

平成 30 年 3 月 22 日、渡部文子、井口保之両審査委員御出席のもとに公開学位審査会を開催し、小川氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

1. 軸索変性に先立ち、シナプス伝導の異常や、開口放出関連分子異常などが起きていないのか？
2. 放出関連蛋白が軸索膨大部に蓄積したりしてないのか？
3. Elavl3 の関連する神経変性疾患はないのか？
4. 神経細胞の極性を左右するような分子が Elavl3 の標的だったりしないか？
5. 神経発生のどの段階で Elavl3 に対する介入を行えば神経障害が防げるか？ Point to no return はどの時期か？
6. 本モデルマウスの、神経症状は具体的に神経系のどの部分の異常を反映しているのか？
7. 大脳の神経や、後根神経節の神経にプルキンエ細胞と同様の異常は起きていないのか？
8. ミトコンドリアなど細胞内小器官が軸索に蓄積しているが、マイトファジー、オートファジーに関連する異常はないのか？
9. 蓄積したミトコンドリアの機能障害はないのか？
10. Elavl3 を強制発現した場合、ノックアウトマウスの表現形は改善出来るのか？
11. アンキリン G をノックアウトすると Elavl3 ノックアウトマウスと同様の表現形が出るのか？
12. Elavl3 を治療標的分子とする場合どのような治療戦略をとるか？ どの様な疾患が対象になるのか？
13. その場合どの様に治療対象者を選択するのか？ Elavl3 の発現低下を患者さんで調べられるのか？

上記質問に対して小川氏は適切に回答した。その後、渡部、井口両教授と慎重に審議した結果、今回の研究は、神経変性における Elavl3 の役割を明らかにしてものであり、また今後神経変性疾患の治療に結びつき、学位論文として十分にその価値が認められると結論した。