

宋 暁紅 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Functional analyses of Equarin during chick lens development

(ニワトリレンズ発生時における Equarin の機能解析)

レンズの正常発生には、精巧な細胞の増殖、移動、分化制御を必要とする。FGF がレンズ上皮細胞からクリスタリンを多く発現するファイバー細胞への分化に必要であることは良く知られているが、FGF シグナルだけでは完全な細胞分化は誘導できない。レンズの発生をより理解するためには、新規分子の機能解析が必要である。

今回の研究において、Equarin と名付けた機能未解明分子がニワトリ初期胚の発生時に赤道領域に発現していることを示した。Equarin は *in vivo* のエレクトロポレーション法において、レンズ上皮細胞からファイバー細胞への細胞分化を亢進させた。また、レンズ細胞の培養において、Equarin はレンズ上皮細胞からファイバー細胞への生化学的、形態的分化を誘導した。また、レンズ細胞の分化が内在性の Equarin の機能を抑えることにより阻害されたことから、Equarin は正常発生時におけるレンズ細胞の分化に必須であると考えられた。さらに、生化学的解析により、Equarin は *in vivo*、*in vitro* の条件下で、FGF とヘパリンサルフェイトプロテオグリカンに結合し、FGF シグナル伝達経路の下流分子であるリン酸化 ERK1/2 の発現を誘導した。逆に、内在性の Equarin の欠損は FGF 依存性ファイバー細胞分化を阻害した。これらの結果は、Equarin がニワトリ胚のレンズ細胞分化において FGF シグナル仲介因子として機能することを示唆していた。

レンズ細胞の分化時において、レンズ上皮細胞は前側の細胞先端をレンズ上皮細胞、後ろ側の細胞先端をカプセルに沿って接着させながら伸長し、レンズの内側へと移動する。レンズ細胞の分化過程では、細胞—細胞外マトリックス間と細胞—細胞間の接着がダイナミックに制御されている。分泌された Equarin タンパク質は、レンズ上皮細胞と伸長したレンズファイバー細胞の細胞外間隙に局在することから、Equarin がヘパリンサルフェイトプロテオグリカンを介してレンズ上皮細胞の接着を促進していることが考えられた。生化学的解析によって、Equarin がよく似た発現パターンを示す Syndecan-3 と結合することを見出した。その結果、Equarin が Syndecan-3 と相互作用することにより、レンズ細胞間の接着にも関与することが示唆された。

審査会では4名の審査員から Equarin の眼内局在パターン、遺伝子操作技術の選択と解析、実験手技の原理、水晶体細胞の分化現象、関連するシグナル伝達経路、本研究の臨床的意義、特に水晶体透明性維持や加齢との関連などについての質問がなされたが、学位申請者からは概ね適切な回答がえられ、本研究は医学博士の学位に値する研究内容であると判断された。

審査委員長 視機能病態学分野担当教授

