

Title	Role of Neuropilin-2 in the Ipsilateral growth of Midbrain Dopaminergic Axons
Author(s)	Torigoe, Makio
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/26277
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

[題 名] Role of neuropilin-2 in the ipsilateral growth of midbrain dopaminergic axons (中脳ドーパミン作動性ニューロンの非交差性投射におけるニューロピリン2の役割)

学位申請者 鳥越 万紀夫

Axonal projections in the CNS can be categorized as either crossed or uncrossed. Crossing and uncrossing of axons has been explained by attractive and repulsive molecules like Netrin-1 and Slits, which are secreted by midline structures. However, uncrossed projections can be established even in double knockout mice of *slit1* and *slit2* or of *roundabout1* (*robo1*) and *robo2*, two receptors for Slits. Here, we found that a novel mechanism mediated by Neuropilin-2 (Nrp2) contributes to the formation of uncrossed projections of midbrain dopaminergic neurons (mDANs). Nrp2 transcriptional activities were detected in a subset of mDANs and its protein was expressed in mDAN axons growing through the ipsilateral diencephalon. In *nrp2^{lacZ/lacZ}* mice, mDAN axons aberrantly grew toward the ventral midline and even crossed it, suggesting that Nrp2 is necessary for the development of mDAN ipsilateral projections. We investigated the involvement of Semaphorin 3B (Sema3B) and Sema3F, two ligands of Nrp2, by analyzing mDAN axon trajectories in single or double knockout mice. In both cases, mDAN axons still projected ipsilaterally, suggesting the involvement mechanisms independent of these Sema3s. Nrp2-deficient mDAN axons retained their responsiveness to Slit2, demonstrating that aberrant mDAN axons in *nrp2^{lacZ/lacZ}* mice were not indirectly mediated by alterations in Slit/Robo signaling. Taken together, our results indicate a novel mechanism mediated by Nrp2 contributes to the establishment of uncrossed projections by mDAN axons.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (鳥 越 万 紀 夫)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 村上 富士夫
	副 査	教授 小倉 明彦
	副 査	教授 北澤 茂
	副 査	准教授 白崎 竜一

論文審査の結果の要旨

中枢神経系の投射には交差性のものと非交差性とがある。これにより、神経系の全ての部位で、体幹の両側からの情報を受けると共に、両側を協調的に制御することが可能となる。これまでの研究で交差性投射を制御する分子機構に関しては、解明が進んだが、非交差性投射形成の機構の解明は十分とは言えない。これまでの研究で明らかになったこととして、正中部に発現する反発性分子Slitの役割がある。同側性投射繊維の多くはSlitの受容体Roboを発現しているため、正中線に近づくことが出来ず、その結果、交差もできない。しかし、SlitやRoboをノックアウトしたマウスでも非交差性投射の一部は残るためSlit/Roboシグナリング以外の機構の存在が示唆されていた。

本論文では中脳に起始部を持ち、間脳、前脳に同側性の投射を送るドーパミン作動性ニューロンの伸長に着目し、そのガイド機構の研究を行ったものである。本論文では先ずはじめに、この繊維は別の反発性分子であるセマフォリンの受容体であるニューロピリン2を発現していることを見出した。そしてニューロピリン2をノックアウトしたところ、ドーパミン作動性ニューロンの軸索の一部は間脳で交差した。そのリガンドであるSema3Fがドーパミン作動性ニューロンの投射経路の腹内側に発現していたため、Sema3Fの反発作用により、正常では交差が妨げられている可能性が考えられたため、Sema3Fのノックアウトマウスの解析を行ったが、ドーパミン作動性ニューロンの軸索の走行に異常は認められなかった。またもう一つのリガンドであるSema3Bもノックアウトしたが、やはりドーパミン作動性ニューロンの軸索は正常であった。ニューロピリン2をノックアウトすることで他のガイダンス分子の発現や機能が変化した可能性も調べたが、その兆候は認められなかった。以上のことより、本論文ではドーパミン作動性ニューロンの軸索の同側性投射はニューロピリン2を介する新奇な機構によって制御されていると結論づけた。

本論文は神経回路形成の基本メカニズムに焦点をあて、その一部を解明したものであり、当該分野における貢献は大きい。よって博士論文として価値あるものとして認める。