The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	胚発生における N-myc 遺伝子の機能の解析
Author(s)	下野, 明彦
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38848
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【35】

氏　　名	下　野　明　彦（しも の あき ひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学 位 記 番 号	第　11231　号
学位授与年月日	平成6年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生理学専攻
学 位 論 文 名	**胚発生におけるN－myc遺伝子の機能の解析**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　近藤　寿人 （副査） 教　授　徳永　史生　　教　授　浅野　　朗

論 文 内 容 の 要 旨

N－myc遺伝子は，mycファミリーに含まれる他の遺伝子同様，転写制御因子をコードしている。その発現は，発生初期から認められ，器官形成期に組織特異的であること，これ以降発生の進行とともに低下する事が知られていた。したがって，他の遺伝子の発現を調節して，胚発生を制御する遺伝子のひとつと考えられた。本研究では，N－mycの発生過程における機能を明らかにする事を目的とし，その発現を人為的に操作したことによる胚発生への影響を解析した。

まず，脊髄において神経層の形成される時期に注目し，抗N－myc抗体を用いタンパク質レベルでの発現の解析を行った。その結果，上衣層を構成する神経上皮細胞で発現がみられ，神経芽細胞に分化した段階で最も強くなり，さらにニューロンとして分化し外套層に移動すると低下する事が明らかとなった。

次に，胚発生初期からの発現の役割を明らかにする目的で，標的遺伝子破壊によりN－myc欠損（N－myc突然変異をホモに持つ）マウスを作製した。N－myc欠損胚は，マウスの妊娠中期にあたる11.5日胚で致死となる事が分かった。また，組織学的な解析の結果，神経組織や内蔵の器官形成にN－myc遺伝子欠損の影響が認められた。中枢神経系では，野性型胚と比べると外套層の細胞数が減少しており，神経線維から構成される辺縁層も薄くなっていた。神経芽細胞が正常に分化できないために，分化したニューロンの減少が起こる事が示唆された。また，脊髄神経節についても，ニューロンの減少が認められた。一方，心臓，肺，胃などいくつかの内臓の器官形成にもN－myc欠損の影響が観察され，器官の形成に上皮・間充織相互作用が必要となるものが含まれていた。

最後に，発生の進行にともなうN－mycの発現の低下の意味を調べた。まず，N－mycを強制発現させる遺伝子を胚幹細胞に導入し，内在のN－mycの発現とは無関係にN－mycを発現する細胞株を樹立した。この細胞でキメラマウスを作製すれば，胚体の多くの場所でN－mycを強制的に発現させることができる。

これらのキメラ胚の神経組織を解析したところ頸部脊髄の前角で，運動ニューロンの発達が見られず，神経上皮細胞ともニューロンとも判断できない形態の細胞が観察された。また，免疫蛍光染色によって，ニューロフィラメントとNCAMの発現が低下している事が分かった。したがって，神経芽細胞からニューロンへの分化が抑制されていると考えられた。神経以外の組織では，心臓，肢芽にN－myc強制発現の影響が認められた。

これらの結果から，神経上皮細胞から神経芽細胞への分化はN－mycに依存しており，さらにニューロンへの分化が行われるためにはN－mycの発現が低下しなくてはならないことが示された。

同時に，肢芽や，内臓の器官形成にもN－mycは機能していると考えられた。肺，消化管などの器官の形成に必要とされる上皮と間充織の相互作用に，N－mycがどのように関わるのかは，今後興味深い。

論文審査の結果の要旨

本研究は，神経芽腫に関わる原がん遺伝子として発見されたN－mycが，正常発生では中枢神経系をはじめとした胚の器官原基で発現されるものであることに注目し，マウス胚の遺伝子操作によってその中枢神経系の発生における役割を解析した。標的遺伝子組換えを用いたN－myc欠損突然変異体マウス，またN－mycが中枢神経系で強制発現されるキメラマウス胚を作製し，ニューロンの分化がN－myc発現に依存した過程とN－myc発現の低下に依存した過程の2段階で進行することを示した。胚発生全体への大局的な視点から中枢神経系分化を解析した優れた研究であり，博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。