OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Floor Plate-Derived Chemotropic Factors and the Guidance of Circumferentially Growing Axons in the Developing Mammalian Brain
Author(s)	白崎, 竜一
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39790
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	白崎竜一（しらさきりゅういち）
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	第 12556 号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
	基礎工学研究科物理系専攻
学位論文名	Floor Plate－Derived Chemotropic Factors and the Guidance of Circumferentially Growing Axons in the Developing Mammalian Brain （発達期の哺乳類脳における交差性及び非交差性神経回路の形成過程とフロアプレート由来拡散性軸索誘導因子の役割）
論文審査委員	（主査） 教授 村上富士夫 （副査） 教授 柳田 敏雄　教授 葛西 道生　助教授 山本 亘彦

論文内容の要旨

脳の中の特異的かつ定型的な神経回路網の形成過程とそのメカニズムに関する研究は，現代の神経科学における最も重要な課題の一つであり，またその回路の特異性・定型性は脳がその多種多様な機能を発揮する上で必要不可欠なものである。脊椎動物の中枢神経系には脊髄から脳に至るまで数多くの神経回路が存在しているが，中枢神経系が正中線を軸に左右対称な構造であることに着目すると，正中線を越えて対側の標的に投射する交差性回路と同側の標的に投射する非交差性回路の2つの基本的な投射パターンに分類することができる。しかしながら，高等脊椎動物の脳におけるこのような投射パターンの形成過程の解析は，その複雑さ故になかなか進んでいなかった。本研究において申請者は，発達期の哺乳類脳における交差性及び非交差性回路の形成過程を探るために，胎生期のラットの全脳を2次元に展開した実験標本を作成し，軸索伸長の初期過程を詳細に解析した。また，器官培養法を用いて，発生期の腹側正中部に存在するフロアプレートと呼ばれる特殊な細胞群が分泌する拡散性因子が交差性及び非交差性軸索の誘導に重要な役割を果たしていることを示した。本論文は，これらの結果の詳細をまとめたものであり，2章から構成されている。

第1章では，脳の中での交差性回路の形成過程を探るために，代表的な交差性回路の1つである小脳出力回路に着目し，小脳出力線維伸長の初期過程と伸長経路を明らかにした。その結果から，交差部位である腹側正中部のフロアプレートと対側での方向転換部位が小脳出力線維の誘導に重要な役割を果たしていることが示唆された。更に，小脳出力線維のフロアプレートへの誘導に，フロアプレートから分泌されている拡散性の誘引因子であるネトリン1（脊髄の交差性軸索に対するフロアプレート由来因子として既に同定されているタンパク）が関与していることを示した。また，このフロアプレート由来因子に対する軸索の応答性と in vivo での軸索の挙動の共通性から，脳と脊髄の交差性軸索に対して共通の軸索ガイド機構が作用している可能性を提示した。

第2章では，交差性軸索に対して拡散性の誘引活性をもつフロアプレートが逆に，拡散性の反発活性をもっていることを中脳での非交差性軸索に対して示した。また，フロアプレートの誘引と反発活性がフロアプレートが存在している脊髄，後脳，中脳のすべてのレベルにおいてみられることを示した。以上の結果から，フロアプレートによる誘引と反発の作用が脳の中の神経回路形成に重要な役割を果たしている可能性を提案した。

論文審査の結果の要旨

脳の神経回路網の形成過程とそのメカニズムに関する研究は，現代の神経科学における最も重要な課題の一つであり，またその回路の特異性・定型性は脳がその多種多様な機能を発揮する上で必要不可欠なものである。脊椎動物の中枢神経系には脊髄から脳に至るまで数多くの神経回路は正中線を越えて対側の標的に投射する交差性回路と，同側の標的に投射する非交差性回路の２つの基本的な投射パターンに分類することができる。しかしながら，高等脊椎動物の脳におけるこのような投射パターンの形成過程の解析は，その複雑さ故に困難であった。

本研究では，胎生期のラットの全脳を２次元に展開した実験標本を作成し，軸索伸長の初期過程を詳細に解析した。また，器官培養法を用いて，発生期の腹側正中部に存在するフロアプレート細胞と呼ばれる特殊な細胞群が分泌する拡散性因子交差性及び非交差性軸索の誘導に重要な役割を果たしていることを示した。本論文は，これらの結果をまとめたものであり，２章から構成されている。

第１章では，脳の中での交差性回路の形成過程を探るために，代表的な交差性回路の１つである小脳出力回路に着目し，小脳出力線維伸長の初期過程と伸長経路を明らかにした。その結果から，交差部位である腹側正中部のフロアプレートと対側での方向転換部位が小脳出力線維の誘導に重要な役割を果たしていることが示唆された。更に，小脳出力線維のフロアプレートへの誘導に，フロアプレートから分泌されている拡散性の誘引因子であるネトリン１（脊髄の交差性軸索に対するフロアプレート由来因子として既に同定されている蛋白質）が関与していることを示した。また，この因子に対する軸索の応答性と in vivo での軸索の挙動の共通性から，脳と脊髄の交差性軸索に対して共通の軸索ガイド機構が作用している可能性を提示した。

第２章では，交差性軸索に対して拡散性の誘引活性をもつフロアプレートが逆に，拡散性の反発活性をもっていることを中脳での非交差性軸索に対して示した。また，フロアプレートの誘引と反発活性がフロアプレートが存在している脊髄，後脳，中脳のすべてのレベルにおいてみられることを示した。以上の結果から，フロアプレートによる誘引と反発の作用が脳の中の神経回路形成に重要な役割を果たしている可能性を提案した。

以上のことから本論文は脳における神経回路網の形成原理に関する極めて重要な新知見を与えたものであり，学位論文として価値あるものと認める。