



Title	Regulation of Histogenesis of the Eye and Neural Tissues by N-myc in the Mouse Embryo
Author(s)	Saloma, Cynthia
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40835">https://hdl.handle.net/11094/40835</a>
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、<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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	SALOMA CYNTHIA サロマ シンシア
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 13668 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10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	Regulation of Histogenesis of the Eye and Neural Tissues by N-myc in the Mouse Embryo (N-myc 遺伝子によるマウス胚の眼と神経組織の形成の調節)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 近藤 寿人
	(副査) 教 授 吉川 和明 教 授 中西 康夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

myc 遺伝子ファミリーには c-, N-, L-myc と呼ばれる 3 つによく似たメンバーが知られている。N-myc の欠損マウスは心臓、血管系などで生じた異常が原因で胎児期11.5日で致死となる。ところが、L-myc 欠損マウスは、正常な個体に成長する。私は N-myc と L-myc の突然変異体を用いて、個体発生における myc 遺伝子の役割を詳しく解析した。

#### N-myc / L-myc 2重突然変異体の作成とその表現型

L-myc 欠損マウスが正常に成長したのは、L-myc にもっとも似ている N-myc 遺伝子が L-myc の機能を補ったためであるという可能性が考えられる。このことを確かめるため、N-myc 欠損マウスと L-myc 欠損マウスとの交配によって、N-myc / L-myc 2重突然変異体を含めて、様々な遺伝型を持つマウスを作成した。それぞれの表現型を解析した結果、N-myc / L-myc 2重突然変異体の異常は N-myc 単独の欠損胚と全く違わず、同じ表現型を示した。これらの結果は N-myc と L-myc の機能的重複性を否定した。

#### マウス系統に依存したN-myc 欠損がもたらす新しい表現型

遺伝子欠損を持つマウスは系統によって異なるという幾つかの有名な例が知られている。ところで、C57Bl/6 のマウス系統に N-myc 欠損が導入された場合だけに、これまでに他の系統で観察されていた組織の異常に加えて、眼の形成の異常や過剰脳室の形成、そして胸部で屈曲や突出をもった脊髄という新しい異常が現れた。

1. 眼の異常 C57Bl/6 系統の N-myc 欠損マウス胚のうち 96% (54/56) のものは突出した目を持っていた (出目金マウス)。出目金マウスの両面の眼球が風船のように外に突出し、本来網膜になるべき組織は薄いままで陥入せず、頭部外胚葉から分化すべき水晶体組織は極めて乏しかった。水晶体が誘導される前の時期に、頭部外胚葉での Pax-6 の発現が低下し、眼胞では BMP-4 が過剰発現されていたためである。

#### 2. 胸部で屈曲や突出をもった脊髄

胚発生期において N-myc は神経組織で強く発現される。ほとんどの出目の表現型を示す N-myc 欠損マウス胚には、胸部での脊髄脳室層の過形成と外方向への突出が観察された。BrdU の取り込みや、様々なマーカーの in situ hybridization 法による解析から、脊髄脳室層の背部で細胞の過増殖が起り、同時にその近くの体節の背部にも異常が生じることがわかった。

#### N-myc 欠損による新しい表現型：頭部や胸部末梢神経細胞突起の path finding の異常

これまでN-myc 突然変異体では、神経冠盛由来の末梢神経系の発達に異常があることが示唆された。抗ニューロフィラメントを用いた whole mount 染色の結果、N-myc 欠損マウスの神経節での神経細胞数の減少、脳神経節での神経束走行の異常が観察された。

以上のことより、C57Bl/6 のようなマウス系統では眼組織形成の最初の誘導の段階で頭部外胚葉での Pax6 を発現する細胞の集合を保つのに N-myc の存在が不可欠であることが明らかになった。また、中枢神経系の形成においては、神経管を形成する神経板の組織の対称的な細胞増殖に、そして、末梢神経節の神経突起の target path finding などにおける N-myc の新たな役割が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、N-myc が眼と神経系の発生において果たす役割を N-myc 欠損マウスを用いて解析したものである。

まず、N-myc と L-myc のいずれをも欠損するマウス胚を交配によって作製し、N-myc 欠損胚と表現型の上で全く差がないことを示し、L-myc が N-myc の機能を部分的に補っている可能性を否定した。

C57Bl/6 のマウス系統に N-myc 欠損を導入すると、眼の形成の異常が顕著になることを示し、その異常の原因が外胚葉における Pax6 の発現低下による水晶体誘導の欠損と、網膜における BMP4 の発現増強による神経層の欠如によるものであることを示した。更に、胸部神経管の局所的過増殖による管構造の乱れ、末梢神経系の不規則性、頸部神経節からの神経束の伸長の阻害などを見出した。

これらの結果は、Pax6,BMP4 等を N-myc の下流に位置づけるなど、神経系とその周辺組織の発生の制御に関して、具体的かつ重要な知見を与えていた。博士（理学）の論文として十分価値あるものと認める。