The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Molecular mechanisms of neuronal migration and axon guidance in the mouse hindbrain.
Author(s)	川内, 大輔
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45029
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

【11】

氏　　名	川　内　大　輔（かわ うち だい すけ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　１８８３６　号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 基礎工学研究科システム人間系専攻
学　位　論　文　名	Molecular mechanisms of neuronal migration and axon guidance in the mouse hindbrain. （後脳における神経回路形成と細胞移動の分子機構）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　村上富士夫 （副査） 教　授　藤田　一郎　　教　授　山本　亘彦

論　文　内　容　の　要　旨

発生期において、神経細胞は生まれた場所から最終目的地まで移動し、その後軸索を標的まで伸長させる。大多数の神経細胞を同時に、限られた数の分子で制御するには、分子発現を時間的、空間的に制御していく必要がある。

束化、脱束化の制御には、それを担う分子の発現の時空間的な変化が重要である。これにより神経細胞は軸索－軸索間、あるいは軸索－基質間の相互作用を変化させることができると思われる。しかし現在、脱束化現象の分子機構は未だよく理解されていない。私は本研究で、脱束化の分子機構を解明するために、マウス一次前庭小脳線維に着目した。この線維群は、軸索伸長時は神経束を形成し、標的領域である小脳原基近傍で脱束化を生じさせる。この現象を制御する分子の候補として MuSC に注目し、その機能を解析した結果、MuSC は細胞接着活性を有し、また神経軸索の伸長を促進した。さらに、生体内で MuSC 分子は一次前庭小脳線維の脱束化と同調して、発現レベルが低下していた。この結果は一次前庭小脳線維の脱束化のタイミングを制御するために MuSC 分子の発現レベルが深く関与していることを示唆している。

次に私は移動している神経細胞の経路選択の分子メカニズムを調べるため、ECN/LRN 細胞群に着目した。この細胞群は正中線交差後、反応性が変化し、再びは正中線を越えなくなる。この現象は、正中線を越えた細胞群が特定の分子の発現を変化させた結果であると思われる。私はこの分子機構を解明するため、ECN/LRN 細胞群に特異的に発現する遺伝子群をサブトラクション法により系統的にスクリーニングした。この方法で同定された遺伝子の機能解析により、正中線交差の分子機構解明に繋がるであろう。

このように神経細胞を効率よくガイドするためには、動的な分子発現の制御が重要であり、それにより神経細胞の脱束化や正中線交差といった様々な振る舞いを生み出すことができる。

論文審査の結果の要旨

発生期において、神経細胞は生まれた場所から最終目的地まで移動したのち、軸索を標的まで伸長させる。大多数

の神経細胞を同時に、限られた数の分子で制御するには、分子発現を時間的、空間的に制御していく必要がある。

束化、脱束化の制御には、それを担う分子の発現の時空間的な変化が重要である。これにより神経細胞は軸索－軸索間、あるいは軸索－基質間の相互作用を変化させることができると思われる。しかし現在、脱束化現象の分子機構は未だよく理解されていない。本論文では、脱束化の分子機構を解明するために、マウス一次前庭小脳線維に着目した。この線維群は、軸索伸長時は神経束を形成し、標的領域である小脳原基近傍で脱束化を生じさせる。この現象を制御する分子の候補として MuSC に注目し、その機能を解析した。MuSC は細胞接着活性を有し、また神経軸索の伸長を促進した。さらに、生体内で MuSC 分子は一次前庭小脳線維の脱束化と同調して、発現レベルが低下していた。この結果は一次前庭小脳線維の脱束化のタイミングを制御するために MuSC 分子の発現レベルが深く関与していることを示唆している。

第２章では移動している神経細胞ガイドの分子機構を調べるため、ECN/LRN 細胞群に着目した。この細胞群は、脳室に対し接線方向に移動することや、正中線交差などの生体内での一般的な現象を含む。また解剖学的に同定が容易であり、培養系も確立されているため分子の機能解析に適した系である。分子機構解明の第一段階として、マウスにおけるこの細胞群の発生過程を生化学的手法により詳細に記述した。次に ECN/LRN 細胞群に特異的に発現する遺伝子群をサブトラクション法によりより系統的にスクリーニング、同定した。同定された分子群には過去に神経細胞のガイド因子として知られる膜タンパクや、細胞内シグナル因子が含まれていた。この結果は、ECN/LRN 細胞群の移動機構解明に大きく役立つものと考えられる。

本論文は、大多数の神経細胞のガイドを制御するために重要な機構である軸索束化制御に焦点を当て、特に現在まで不明な点が多かった高等脊椎動物の脱束化機構モデルを提唱した重要な研究である。加えて、移動細胞特異的な分子群を機能解析に適した系、ECN/LRN 細胞群において効率よく同定したことは、今後注目される細胞移動の分子機構の分野において、その先駆け的研究として有用であるものと考える。

以上のように、本論文は博士（理学）の学位論文として価値があるものと認める。