OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Regulatory mechanisms by neurotrophins for neocortical circuit formation
Author(s)	花村, 健次
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45052
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	花村健次（はなむらけんじ）
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	第　18840　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	Regulatory mechanisms by neurotrophins for neocortical circuit formation （神経栄養因子による大脳皮質の神経回路形成の制御機構）
論文審査委員	（主査） 教授　山本　亘彦 （副査） 教授　藤田　一郎　　教授　村上富士夫

論文内容の要旨

神経回路形成期に、神経軸索が標的内へ侵入し適切に枝分かれを形成することは、重要な過程の一つである。この制御機構を明らかにする上で、視床皮質投射系は、層特異的な神経結合を形成することなどから有用な系である。この形成過程に関わる分子機構の一つとして、ニューロトロフィンは視床軸索の標的層内での支配領域を調節する役割を担うと考えられていた。しかし、その作用機序については明らかではない。

本研究では、この問題点を明らかにするため、胎生期ラット脳の視床組織片をコラーゲン上あるいは固定大脳皮質切片上で培養し、組織片から伸長する軸索動態に対するニューロトロフィンの効果を調べた。また、同時に生化学的・分子生物学的な手法を用いて、ニューロトロフィンやその受容体量の発現解析を行った。

その結果第1に、BDNFとNT-3は共に視床軸索の伸長を促進した。第2に、この活性は軸索が伸長する基質によって異なり、BDNFはコラーゲン上で軸索伸長を促進したのに対して、NT-3の軸索伸長促進活性は固定皮質切片上で顕著であった。この基質による活性の違いは、視床ニューロンのニューロトロフィン受容体の発現量変化や細胞死によるものではなく、基質との相互作用によって起こっている可能性が考えられた。第3に、脳内での発現に関してBDNFは基本的な神経結合が完成する生後7日目以降に発現量が増大するのに対して、NT-3は視床軸索の伸長が活発な出生前後に発現量が増加した。最後に、枝分かれに対する解析から、BDNF存在下で枝分かれの数、広がりがやや増大する傾向が見出された。

以上のことから、NT-3は基本的な神経回路形成期に、大脳皮質内での視床軸索伸長を促進し、一方BDNFは発達後期に軸索の成長、枝分かれに対して促進的に働く可能性が示唆される。さらに、その作用には細胞外マトリックスや細胞表面分子から構成される軸索成長基質との相互作用が重要であることも示唆された。

論文審査の結果の要旨

脳の神経回路が形成されるためには、発生期にそれぞれの神経細胞から発する軸索が正しく誘導されて目的地にま

で到達する必要がある。さらに、その標的部位においては、軸索は枝分かれを作り、最終的にシナプス結合を形成する。この一連の過程において、軸索成長の制御要因は、経路上や標的部位に発現する様々な化学物質であることが示され、さらに近年、幾種類もの分泌性因子や細胞表面に分布するタンパク質が同定されるに至っている。しかしながら、それらの作用機序についてはまだまだ不明な点が多い。

本論文では、分泌性因子として発見されたニューロトロフィンに焦点を当て、哺乳類で飛躍的に進化を遂げた大脳の神経回路の一つ、視床皮質投射の形成における役割を解明することを目指した。

第１章では、視床皮質ニューロンの軸索成長に対する役割を、組織培養法、分子生物学的手法、高感度免疫検出法などを用いて以下の点を明らかにした。第１に、ニューロトロフィンのファミリーに属する BDNF（brain-derived neurotrophic factor）と NT-3（neurotrophin-3）が発生期大脳皮質に発現し、両者ともに視床ニューロン軸索の成長を促進する。第２に、その促進効果は成長の土台となる基質分子に依存する。第３に、NT-3 が発生初期の大脳皮質に顕著な発現を示すのに対して、BDNF は後期になってその発現量を増大する。これらの結果から、ニューロトロフィンは視床ニューロンの軸索成長を時空間的に異なった様式で制御していることが明らかになった。第２章では、発生後期の視床ニューロン軸索の枝分かれ形成におけるニューロトロフィンの役割を、組織培養法を用いて解析した。その結果、両者ともに視床軸索の枝分かれ形成に対して明瞭な効果はなかったものの、BDNF によって枝の広がりや数が増大する傾向のあること、ならびにその作用が局所的であることが判明した。このように、ニューロトロフィンは分泌性因子ではあるが、細胞表面分子や細胞外マトリックス分子などと協調的に作用することによって、視床軸索の成長や枝分かれ形成を制御することが示唆された。

本論文は、大脳皮質の神経回路形成における分泌性因子ニューロトロフィンの役割の解明に大きく貢献するものである。

以上のように、本論文は脳の回路構築の解明において有用な知見であると考えられ、博士（理学）の学位論文として価値があるものと認める。