

Title	FLRT3, a cell surface molecule containing LRR repeats and a FNIII domain, promotes neurite outgrowth
Author(s)	辻, 隆治
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45211
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	辻 隆 治
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 18482 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 医学系研究科分子病態医学専攻
学位論文名	FLRT3, a cell surface molecule containing LRR repeats and a FNIII domain, promotes neurite outgrowth (ロイシンリッチリピートとフィブロネクチンⅢドメインを持つ膜貫通蛋白 FLRT3 は軸索伸展作用を持つ。)
論文審査委員	(主査) 教授 細川 互 (副査) 教授 高井 義美 教授 遠山 正彌

論文内容の要旨

【目的】

中枢神経では oligodendrocyte がミエリン形成を担い、これが Nogo や myelin-associated glycoprotein などを発現して軸索再生を抑制するのに対し、末梢神経系ではシュワン細胞が軸索形成を担い、軸索再生を促進する効果を持つ。末梢神経が損傷されると、損傷部位より遠位の軸索は変性消失してシュワン細胞のみが残る。シュワン細胞は長い突起を出して互いに繋がって細胞索（シュワン細胞索）を形成する。再生軸索はシュワン細胞の表面あるいは基底膜の内側に沿って伸び、さらに再生軸索にはシュワン細胞によって新たに髄鞘が形成される。このようにシュワン細胞は強力な再生軸索支持細胞であることが知られている。そこで私は軸索再生の促進にかかわる遺伝子の同定を目的として坐骨神経損傷後遠位端で発現変化する遺伝子のスクリーニングを cDNA マイクロアレイを用いて行い、それにより発現上昇が認められたフィブロネクチンⅢ類似ドメインとロイシンリッチリピートを持つ膜タンパクと考えられている FLRT3 に着目しさらに解析を行った。

【方法ならびに成績】

FLRT3 の遺伝子を発現させた stable CHO cell を作成し、これらの上で培養神経細胞（小脳顆粒細胞）を培養し軸索進展に及ぼす影響を観察した。結果、FLRT3 の遺伝子を発現させた stable CHO cell は軸索の伸展を促す作用が見られた。また、ラットの脳にて *in situ* hybridization を行った。FLRT3 mRNA は脳全体に発現が見られたが、特に大脳基底核、海馬に強く発現がみられ、海馬においては CA1 領域のシグナルが他の領域に比較して弱かった。小脳では顆粒細胞層にシグナルが見えた。以上より膜蛋白質 FLRT3 は損傷末梢神経遠位端のシュワン細胞にて発現上昇し、再生軸索の伸展に寄与していると考えられた。また immunoprecipitation ではホモフィリック結合は認められず、接着分子であるかは確認できなかった。大脳においては神経細胞優位に特異的な発現分布がみられ、軸索誘導に寄与している可能性が考えられた。

【総括】

マウスの坐骨神経切断後 7 日目の遠位側神経にて発現上昇を認めたフィブロネクチンⅢ類似ドメインとロイシンリッチリピートを持つ膜蛋白 FLRT3 に軸索伸展促進作用があることを明らかにした。また rat brain *in situ*

hybridizationにて FLRT3 mRNA が大脳基底核と海馬に特徴的な発現がみられることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究では、末梢神経には中枢神経と異なり軸索再生を促進する機構が存在することに着目し、その再生促進因子として知られているシュワン細胞で発現上昇する遺伝子の検索により得られた遺伝子が、神経再生に重要な役割の一つを担っていることを明らかにした。具体的には、マウスの坐骨神経切断遠位端より mRNA を抽出し cDNA マイクロアレイを用いて対照と比較し、神経損傷時に発現上昇している遺伝子を得た。これらのうち、フィブロネクチンⅢドメインとロイシンリッチリピートを持つ膜蛋白質 FLRT3 に着目し、さらなる解析を行った。その結果、この FLRT3 に軸索伸展促進作用があることを明らかにし、さらに大脳における分布を調べ、末梢神経だけでなく中枢神経においても重要な働きをしていることを示唆する結果も示した。以上の研究結果は神経機能の再建率向上に対する基礎研究として重要な結果を示したと考えられ、学位の授与に値するものと認める。