



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | BMP-4, Shh, and FGF-2 regulate expression of neurogenins and choice of cell fate between sensory neurons and glia                               |
| Author(s)    | 大田, 光徳                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 2005, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/45621">https://hdl.handle.net/11094/45621</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 おお 大 田 光 徳

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 1 9 2 2 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 17 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項該当

理学研究科生物科学専攻

学 位 論 文 名 BMP-4, Shh, and FGF-2 regulate expression of neurogenins and choice of cell fate between sensory neurons and glia  
(BMP-4、Shh、FGF-2は転写因子ニューロジェニンの発現を調節して感覚神経およびグリア細胞への発生運命の決定を制御する)

論 文 審 査 委 員 (主査)  
教 授 常木和日子

(副査)  
教 授 西田 宏記 教 授 小倉 明彦 講 師 伊藤 一男

## 論 文 内 容 の 要 旨

脊椎動物において感覚神経は神経冠細胞および頭部プラコードに由来する。感覚神経の発生運命の決定には basic helix-loop-helix 型の転写因子 neurogenin (ngn)-1 と ngn-2 が重要な役割を果たしている。ngn-2 は体幹神経冠細胞由来の背根神経節において、その発生初期に分化する感覚神経の決定に深く関与している。また、ngn-1 は頭部感覚神経節の一つである三叉神経節において、感覚神経の決定に重要な役割を果たしている。本研究では、これら ngn の発現制御機構の解析を通して感覚神経への発生運命決定機構の解明を試みた。さらに、感覚神経と同様神経冠細胞由来の分化細胞種であるグリア細胞の決定における ngn およびそれらの発現を調節する因子の役割についても解析を行った。

ngn-2 の発現調節に関与していると考えられるシグナル分子として bone morphogenetic protein (BMP)-4、sonic hedgehog (Shh)、fibroblast growth factor (FGF)-2 などが挙げられる。マウス体幹神経冠細胞の培養を用いて、これらシグナル分子の ngn-2 の発現に対する影響について調べた。その結果、無添加の条件では見られなかった抗 ngn-2 抗体陽性細胞が BMP-4 の添加によってのみ出現した。また FGF-2 の添加により ngn-2 陽性細胞の数が大幅に減少した。これらの結果より、体幹神経冠細胞の感覚神経への発生運命の決定機構においては、BMP-4 が促進的に機能し、FGF-2 が抑制的に機能していることがわかった。次に、一般的に神経分化を抑えることが知られている Notch signaling の ngn-2 の発現に対する影響を調べた。Notch signaling の活性化により ngn-2 陽性細胞の数は大幅に減少した。また、半定量的 RT-PCR の解析により、FGF-2 の添加によって Notch-1 の発現が促進されることがわかった。さらに、Notch signaling の阻害剤の添加により、FGF-2 によって抑えられていた ngn-2 の発現が回復した。これらの結果は、FGF-2 は Notch signaling を介して ngn-2 の発現を抑制し、感覚神経への決定に抑制的に機能していることを示す。次に ngn-2 の発現に影響するシグナル分子および Notch signaling が、体幹神経冠細胞のグリア細胞への決定にどのように影響するかについて調べた。その結果、BMP-4 の添加により glial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性グリア細胞は見られなくなった。一方、FGF-2 の添加および Notch signaling の活性化によりグリア細胞の数は増加した。また Notch signaling の阻害剤により FGF-2 によって増加したグリア細胞がコントロールレベルまで減少した。この結果から BMP-4 はグリア細胞への決定に抑制的に働き、FGF-2 は Notch signaling を介してグリア細胞

への決定に促進的に機能していることがわかった。

三叉神経節の前駆体の一つであるマウス中脳神経冠細胞の培養を用いて、*ngn-1* の発現制御機構を調べた。*Shh* の添加により抗 *ngn-1* 抗体陽性細胞の数の増加が見られた。一方、*FGF-2* の添加および *Notch signaling* の活性化によって *ngn-1* 陽性細胞の数は大幅に減少した。また、*Notch signaling* の阻害剤の添加により、*FGF-2* 処理によって減少した *ngn-1* 陽性細胞の数がコントロールレベルまで回復した。これらの結果は、*Shh* は *ngn-1* の発現を増加し、中脳神経冠細胞の感覚神経への発生運命の決定に促進的に機能していることを示すばかりでなく、*FGF-2* は *ngn-2* と同様に、*Notch signaling* を介して *ngn-1* の発現を抑え、感覚神経への決定に抑制的に働いていることを示す。次に *ngn-1* の発現に影響するシグナル分子および *Notch signaling* が、中脳神経冠細胞のグリア細胞への決定にどのように影響するかについて調べた。その結果、*Shh* はグリア細胞への決定に抑制的に働き、*FGF-2* は体幹神経冠細胞の場合と同様に *Notch signaling* を介してグリア細胞への決定に促進的に機能していることがわかった。

*Shh* および *BMP-4* は、マウス神経冠細胞における *ngn-1*、*ngn-2* の発現を、それぞれ誘導し感覚神経への発生運命の決定に促進的に働き、グリア細胞への決定には抑制的な役割を果たしていることがわかった。また、*FGF-2* は *Notch signaling* を介して *ngn-1*、*ngn-2* の発現を抑制し、感覚神経の発生運命の決定に抑制的に、グリア細胞への決定には促進的に機能していることがわかった。

#### 論文審査の結果の要旨

大田光徳君は、マウス神経冠細胞の感覚神経およびグリア細胞への発生運命の決定機構を解明するために、これら分化細胞種の発生運命の決定に重要な役割を果たす転写因子 *neurogenin (ngn)* の発現調節機構を解析した。その結果、*BMP-4* および *Shh* は *ngn* の発現を誘導し感覚神経の決定に促進的に機能する一方、*FGF-2* は *Notch signaling* を介して感覚神経の決定に抑制的に働くことが明らかになった。また、グリア細胞への発生運命の決定機構においては、感覚神経の場合とは逆に、*BMP-4* と *Shh* は抑制的に働き、*FGF-2* は *Notch signaling* を介して促進的に機能していることが判明した。これらの成果は、神経冠細胞の感覚神経およびグリア細胞への発生運命の決定が、シグナル分子 *BMP-4*、*Shh*、*FGF-2* および *Notch signaling* の制御下にあることを新たに示すものであり、博士（理学）学位論文に値するものと認める。