

Title	中枢神経系の発生制御メカニズムに関する研究
Author(s)	皆木, 康子
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46286
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	皆 木 康 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学位記番号	第 20194 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	中枢神経系の発生制御メカニズムに関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 稲垣 忍 (副査) 教授 川野 淳 教授 依藤 史郎

論 文 内 容 の 要 旨

中枢神経系の発生過程において、神経前駆細胞は神経管の内腔に面した ventricular zone (VZ) 領域で細胞分裂を繰り返し、最終分裂を終えると神経管外側に存在する分化領域、mantle layer (ML) 領域へと移動を開始する。この ML 領域における分化や移動の制御については広く研究されているが、最終分裂直後の前駆細胞が VZ から ML へと向かう移動様式については殆ど知られていない。我々のグループでは、まず、発達中の脊髄神経管の VZ 領域に存在する最終分裂直後の細胞について、特異的マーカー分子として接着分子型の膜タンパク Neph3 を同定し、その局在を観察することによって移動する細胞の形態を調べた。その結果、Neph3 タンパクは細胞体と、神経突起で点在する発現パターンを示し、細胞は ML へ向かう進行方向への突起だけでなく、VZ 領域の内腔側へも突起を残したまま移動を行うことが分かった。この両方向性の突起の存在は、同時期に発現する別の膜分子、Delta-like 1 (Dll1) の mRNA の局在パターンによっても確認された。Dll1 の mRNA は VZ 領域の内腔側へと輸送され、突起先端部では集積している様子が認められた。また、この突起先端部には、隣接するものとの境界部位に Cadherin や ZO-1 が発現していることから、Adherens Junction (AJ) が形成され上皮様の構造を有していることが明らかとなった。これらのことから、発達中の神経管に存在する最終分裂直後の神経前駆細胞は、両方向性の突起を持ち、突起の終末部では隣接する細胞と AJ を介してコミュニケーションを行っている可能性が示唆された。

次に、Dll1 mRNA が突起先端部に集積する現象を基に、本部位の AJ が Delta-Notch シグナリングの場となる可能性について検討した。Delta-Notch シグナリングは、中枢神経系を含む多くの組織において、細胞の発生・分化制御に重要な役割を担っている。Notch のシグナリングのメカニズムは広く研究されているが、そのリガンドである Delta の振る舞いについては殆ど分っていない。そこで、Dll1 の膜への局在化のメカニズムを知るために結合タンパクを探索した結果、細胞骨格分子である MAGI1 が同定された。In situ Hybridization や Immunohistochemistry の解析から、発達中の神経管では MAGI1 mRNA は Dll1 mRNA と同じ領域で発現し、そのタンパクは神経突起終末部の周囲に形成された AJ に集積し、さらに in vitro の解析からは、Dll1 タンパクと部分的に共局在することが示された。また、MAGI1 の変異体の解析から、MAGI1 は N-cadherin や β -catenin とも複合体を形成し AJ に局在していることや、Dll1 を AJ へリクルートし、膜表面に安定化して存在させることが示された。これらのことから、発達中の中枢神経系において、Dll1 は MAGI1 との結合を介して、突起先端部に形成された AJ 表面に存在するようになり、AJ を介して隣接する細胞に存在する Notch タンパクを活性化する可能性が考えられた。

本研究では、分裂中の神経前駆細胞が有する Notch と、最終分裂を終えた直後の神経細胞が発現する Dll1 とのシグナリングの場について、Notch の細胞内局在部位を同定することは出来なかったものの、Dll1 発現細胞の形態と Dll1 タンパクの局在化の観察結果から、神経突起終末部位に存在する AJ を候補として提唱した。今後のさらなる解析によって、明らかとなることに期待したい。

論文審査の結果の要旨

本論文は、中枢神経系の発生過程における神経前駆細胞の形態や分化制御について、対象となる細胞が発現する二つのマーカー分子の局在を元に解析し、新たな発生制御メカニズムを論じたものである。

一つめのマーカー分子である Neph3 を指標とした形態学的手法による解析は、発達中のマウス胎児の脊髄において産生されたばかりの神経前駆細胞の振る舞いを *in vivo* で証明したものであり、これまで知られていなかった細胞形態の全体像を示している。また、もう一つのマーカー分子である Dll1 についての解析では、神経系の多様性の基となる異種の細胞の産生制御機構の解明へ向けた新たな知見を得た。

昨今、神経変性疾患に対する治療法の一つとして、再生医療が注目されている。そこでは神経幹細胞から必要とされる細胞への分化誘導系の確立が大きな軸となっているが、その評価の為には胎児期における発生制御のメカニズムの解析から得られる情報が非常に有用な支えとなる。本研究で得られた知見は大変基礎的ではあるが、再生医療への応用に大いに役立つことが期待される。