



Title	TELENCEPHALIN SLOWS SPINE MATURATION
Author(s)	松野, 仁美
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46802
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

氏 名 まつ の 野 ひと み 美

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 20453 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

基礎工学研究科システム人間系専攻

学 位 論 文 名 TELENCOPHALIN SLOWS SPINE MATURATION
(細胞接着分子テレノセファリンはスパイン成熟を遅らせる)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 柳 田 敏 雄

(副査)

教 授 若 林 克 三 教 授 山 本 亘 彦

論 文 内 容 の 要 旨

テレノセファリン (TLCN) は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子であり、終脳に特異的に発現している。終脳神経細胞において TLCN は、シナプス後肥厚部周辺部および樹状突起の形質膜上に存在している。また神経回路形成過程において、樹状突起の伸長、シナプス形成時期に一致して TLCN が発現し始めることがこれまでに確認されている。TLCN のシナプス形成における機能を解明することを目的とし、初めにマウス海馬初代培養系を用いて TLCN と各種シナプス機能分子 (synaptophysin、PSD-95 など) の多重免疫染色を行った。シナプス形成初期において、TLCN の免疫活性は徐々に増加し、樹状突起シャフトとフィロポディアに強い免疫活性が見られた。シナプス形成後期においては、TLCN が成熟したスパインシナプスから消失する様子が見られた。樹状突起フィロポディアはスパインの前駆体構造と考えられており、TLCN は軸索と樹状突起の初期接触、およびスパイン成熟に関与していることが示唆された。

次にフィロポディアにおける TLCN の詳細な機能を調べるために、TLCN 過剰発現細胞および遺伝子欠損マウスの樹状突起形態を解析した。海馬神経細胞に TLCN を過剰発現させると、フィロポディア数が劇的に増加し、スパイン数が減少した。一方、TLCN 欠損マウスでは、フィロポディア数が減少し、早い時期からのスパイン成熟が見られた。

以上の結果より、TLCN はフィロポディアからスパインへの成熟過程を遅らせる機能をもつことが示唆された。さらに、TLCN 欠損マウスの成熟神経細胞では、野生型に比べてスパイン頭部の幅が広がっていることが分かった。これまでにスパイン頭部の大きさはスパインの運動性及びシナプス伝達効率と相関があることが分かっている。すなわち、大きな頭部を持つスパインは運動性が低く、安定した大きなシナプス伝達を担うとされている。これらの結果より、TLCN は未熟なシナプスの動的で可塑性に富む形態の形成・維持をすることで、神経回路を柔軟に保ち、シナプス可塑性における神経回路再構築を容易にしている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

神経細胞の樹状突起にはフィロポディアとスパインという二種類の突起構造がある。近年、スパインの成熟や安定化を促進する数多くの分子群の存在が報告されてきた。しかしながら、スパインの前駆体構造であり、運動性の高いフィロポディアについて、その形態形成・維持メカニズムはほとんど分かっていなかった。本論文では終脳に特異的に発現する細胞接着分子「テレンセファリン」がフィロポディア形態・維持およびスパイン成熟における機能分子であることを示した。

論文前半では、マウス海馬培養細胞を用いたテレンセファリンと各種シナプス機能分子の多重免疫染色により、テレンセファリンのスパイン形成時の局在変化を示した。その結果、テレンセファリンは未熟なシナプスを持つフィロポディアに豊富に存在し、一方成熟したスパインでは発現量が大きく減少することを見いだした。さらに論文後半では、テレンセファリン過剰発現細胞および遺伝子欠損マウスの樹状突起形態変化を示した。テレンセファリンを神経細胞に過剰に発現させるとフィロポディアが増加し、スパイン数が減少した。逆に発達期のテレンセファリン欠損マウスではフィロポディア数が減少し、スパイン成熟が早くから観察された。また成体のテレンセファリン欠損マウス神経細胞では、スパイン頭部の増大が見られた。これらの結果より、テレンセファリンは発達期から成体脳まで、スパインの安定化・成熟に対して抑制的に働くことが示された。

以上の研究結果は、フィロポディア形態調節およびスパイン成熟過程について、新たな分子メカニズムを提示した点で重要である。またこの成果は、形態的神経可塑性における未熟なシナプス形態を積極的に維持するメカニズムを示し、今後脳の神経回路発達、及び記憶・学習過程の解明につながることを期待される。これらの理由から、博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。