



Title	FGF8 Signaling Regulates Growth of Midbrain Dopaminergic Axons by Inducing Semaphorin 3F
Author(s)	山内, 健太
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49293
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 やま うち けん た
山 内 健 太

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 2 2 1 9 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 20 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

生命機能研究科生命機能専攻

学 位 論 文 名 FGF8 Signaling Regulates Growth of Midbrain Dopaminergic Axons by
Inducing Semaphorin 3F
(FGF8 シグナルは semaphorin 3F を誘導することにより中脳ドーパミン
作動性ニューロンの軸索投射を制御する)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 村上富士夫

(副査)

教 授 八木 健 教 授 藤田 一郎

論 文 内 容 の 要 旨

Accumulating evidence indicates that organizing centers controlling the dorsoventral (DV) polarization of the neural tube, the roof plate and the floor plate, play crucial roles in axon guidance along the DV axis. However, the role of organizing centers regulating the rostrocaudal (RC) polarization in axon guidance along the RC axis remains poorly understood. Here, I show that the rostrally directed growth of axons from midbrain dopaminergic neurons (mDANs) is under the control of fibroblast growth factor 8 (FGF8), an organizing molecule expressed at the midbrain-hindbrain boundary. FGF8-soaked beads placed in the diencephalon repelled mDAN axons and induced the expression of *semaphorin 3F* (*sema3F*). *sema3F* was expressed in the region not occupied by mDAN axons and its receptor neuropilin-2 (*nrp2*) was expressed by mDANs. mDAN axonal growth was inhibited by *sema3F* in vitro and the removal of *nrp-2* by gene targeting caused caudal growth of mDAN axons. These results indicate that *sema3F*, likely induced by FGF8, regulates the growth polarity of mDAN axons along the RC axis.

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は、中脳後脳境界領域 (MHB) のオーガナイザー活性に着目することで中脳ドーパミン作動性ニューロン軸索 (mDA 軸索) の吻側投射機構の解明を試みた。その結果、MHB オーガナイザーの活性を模倣する FGF8 シグナルは mDA 軸索の伸長に影響を及ぼし、反発性の軸索ガイダンス分子 *Sema3F* を誘導することを明らかにした。また、*Sema3F* は mDA 軸索の尾側に発現し、培養下において mDA 軸索の伸長を阻害すること、さらに *Sema3F* の受容体である *neuropilin2* を欠損させたマウスでは mDA 軸索の一部が本来とは逆の尾側へと伸長することを明らかにした。以上の結果は、FGF8 シグナルが *Sema3F* の発現を誘導することで mDA 軸索の吻側投射を規定していることを示唆するものであった。吻尾軸方向の軸索ガイダンスに関する知見は極めて乏しい状況であるが、本研究ではその

分子メカニズムの1つを示唆するものである。

申請者は自ら研究目標を設定し、十分に実験、観察を行い、新たな研究成果を得ることに成功している。また、研究に取り組む姿勢、考察力も優れ、研究の背景や問題点等を良く把握しており学位に値するものと認める。