

Title	The Mechanisms of Thalamocortical Axon Targeting by Upper Layer Proteins in the Neocortex
Author(s)	丸山, 拓郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/49299
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	まる やま たく ろう 丸 山 拓 郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 2 1 6 3 2 号
学位授与年月日	平成 19 年 12 月 12 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	The Mechanisms of Thalamocortical Axon Targeting by Upper Layer Proteins in the Neocortex (大脳皮質上層タンパク質による視床軸索の標的認識機構に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教 授 山本 亘彦 (副査) 教 授 村上富士夫 教 授 八木 健 准教授 田辺 康人

論 文 内 容 の 要 旨

感覚情報は感覚器から中継核である視床を介して大脳皮質へと伝えられる。発生期に視床を発した視床皮質軸索は、最終的には大脳皮質第 4 層特異的に停止し、そこに存在する細胞と神経結合を形成する。この視床軸索の停止は、大脳皮質上層に分布し軸索伸長を抑制する膜関連タンパク質によって起きることが示されている。しかしながら、その停止因子の分子的な実態は未だ不明である。私は視床皮質軸索の層特異的な停止の分子機構の解明を目指し、大脳皮質上層に発現する複数の膜関連タンパク質について、視床軸索の伸長停止に対する影響を二つの実験系を用いて調べた。まず、単純な条件で候補分子を絞り込むために、細胞外ドメインをクラスター化した候補タンパク質をコートした培養皿上で視床細胞を分散培養し、突起の長さを解析した。試した候補タンパク質のうち、**ephrin-A5**、**Kit ligand (KL)** 及び **Semaphorin 7A (Sema7A)** は視床皮質軸索に対して濃度依存的にベル型の反応曲線を成す伸長効果を示した。加えて、これらの分子の組み合わせはいずれも相加的に働いた。視床軸索に対して顕著な効果の見られた上記 3 種のタンパク質について、視床皮質軸索の停止におけるタンパク質の空間的な配置の影響を新たに開発したタンパク質プリント (STAMP2) 法を用いて解析した。具体的には、STAMP2 法により培養膜上に 200 μ m 幅で候補タンパク質をプリントし、発生期の大脳皮質上層部の厚みを再現した上で、視床皮質組織片を培養した。その結果、伸長活性のある領域を通り過ぎた後に **ephrin-A5** をプリントした領域に入った場合に視床軸索の侵入は阻止されることが分かった。さらに、**KL** 及び **Sema7A** は単独では阻止効果を示さなかったが、低濃度の **ephrin-A5** と混合することでその阻害効果を増強した。以上の結果より、層特異的な視床軸索投射は、皮質上層部に分布する複数の分子の成長阻害効果、並びに空間的な分子環境の違いによって制御されることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

神経細胞のネットワーク形成の機構を明らかにすることは脳科学のみならず生物学において重要な課題である。この問題にアプローチするにあたり、哺乳類大脳皮質の層構造に基づいた神経回路は適した系の一つである。特に間脳

視床から大脳皮質への投射系は、標的層における軸索成長の停止や枝分かかれ形成の特徴を有する。申請者はこの視床皮質投射系において層特異的な軸索停止機構の解明を目指し、新規に開発したタンパク質プリント法を用いて候補となる軸索誘導因子の皮質上層特異的な発現分布を *in vitro* で模倣することにより、視床軸索の成長をシミュレーションした。その結果、視床軸索は皮質上層と深層の分子の相対的な違いを認識して停止し得ること、並びに、複数の上層分子の協調的な働きによってその伸長が抑制されることを示した。当該研究の特徴は、第一に軸索停止における複数の誘導因子の協同的効果及びその空間分布の重要性を示したこと、第二に新たに開発したタンパク質プリントの手法である。

以上のように、本論文は発生期の神経回路形成の解明に有用な知見であると考えられ、博士（理学）の学位論文として価値があるものと認める。