



Title	Identification of Dbx1 as a Dedicated Transcription Factor for Assigning Midline-Crossing Identity in the Developing Mammalian Brain
Author(s)	稲又, 靖之
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50584
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論 文 内 容 の 要 旨

〔 題 名 〕

Identification of Dbx1 as a Dedicated Transcription Factor for Assigning Midline-Crossing Identity in the Developing Mammalian Brain

（交連ニューロンの運命決定と軸索ガイダンスにおけるホメオボックス型転写調節因子Dbx1の役割に関する研究）

学位申請者 稲 又 靖 之

In the developing nervous system, navigating axons have to decide whether or not to cross the midline in order to project to their specific target cells. Accumulating evidence now suggests that the intrinsic genetic programs, encoded by unique transcription factors, regulate the expression of the guidance receptors and/or receptor-associated co-factors so that the axons can sense specific guidance cues. To date, axon guidance by commissural neurons has been well documented, providing us with a molecular logic of how midline crossing is achieved during development. Despite these advances, knowledge of the intrinsic genetic programs is still limited and it remains obscure whether the expression of a single transcription factor is sufficient to activate transcriptional programs that ultimately enable midline crossing. Moreover, there has also been a crucial issue as to the timing of assignment of midline-crossing identity (e.g. at the progenitor stage or at the postmitotic stage). Here, It is shown in the mouse that the homeodomain transcription factor Dbx1 is expressed by a subset of progenitor cells that give rise to commissural neurons in the dorsal midbrain. Gain- and loss-of-function analyses indicate that the expression of Dbx1 alone is sufficient and necessary to trigger midline crossing *in vivo*. It is also shown that Robo3 controls midline crossing as a crucial downstream effector of the Dbx1-activated molecular programs, and that Evx2 is one of the transcription factors acting downstream of Dbx1 to mediate the expression of Robo3 at the postmitotic stage. Furthermore, Dbx1 suppresses the expression of the transcriptional program for ipsilateral neuron differentiation in parallel. These results suggest that a single transcription factor Dbx1, expressed at the progenitor stage, has an essential function in assigning midline-crossing identity, thereby contributing crucially to the establishment of the wiring laterality in the developing nervous system.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (稲 又 靖 之)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	山 本 亘 彦
	副 査	教授	八 木 健
	副 査	教授	村 上 富 士 夫
	副 査	准教授	白 崎 竜 一
論文審査の結果の要旨 申請者は、神経細胞の運命決定と神経回路形成の分子機構を解明するために、哺乳類マウス中脳の交連ニューロンをモデルとして、交連ニューロンの運命決定因子の同定とその下流の転写カスケードで制御される軸索ガイダンスプログラムを明らかにする研究を行った。その結果、ホメオボックス型転写調節因子であるDbx1が中脳における交連ニューロンの運命決定因子として作用していることを明らかにした。また、神経前駆細胞の時期に発現するDbx1は、交連ニューロンが軸索伸長させる時には、ホメオボックス型転写調節因子であるEvx2の発現を介して、正中交差に必須の軸索ガイダンス分子であるRobo3の遺伝子発現を制御していることを示した。これらの結果は、今まで不明であった交連ニューロンの運命決定機構を明らかにしただけでなく、その分子プログラムと正中交差の軸索ガイダンス過程を直接結びつけたものである。したがって、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。			