



Title	Identification of thalamus-specific molecules and their roles in cortical cell development
Author(s)	佐藤, 晴香
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58497
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

【90】				
氏 名	さ	とう	はる	か
	佐	藤	晴	香
博士の専攻分野の名称	博 士（理 学）			
学 位 記 番 号	第	2 4 6 9 4	号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 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	Identification of thalamus-specific molecules and their roles in cortical cell development (視床特異的分子の同定と大脳皮質細胞の発達における役割)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 山本 亘彦 (副査) 教 授 八木 健 教 授 近藤 寿人 准教授 田辺 康人			

論 文 内 容 の 要 旨

The mammalian neocortex is composed of various types of neurons based on its laminar and area structures. An intriguing question is how cortical neurons are differentiated into specific cell types. During development, intrinsic and extrinsic factors cooperate to regulate cell differentiation. It has been suggested that an afferent-derived factor is involved in cortical development as an extrinsic factor. However, its role and molecular mechanism are almost unknown. Here, I attempted to identify the molecules that are expressed in thalamic nuclei and affect cortical cell differentiation. First, thalamus-specific molecules were searched by comparing gene expression profiles of the developing thalamus and cortex with DNA arrays and by constructing a thalamus-enriched subtraction cDNA library. A systematic screening with *in situ* hybridization showed that several genes encoding extracellular molecules were strongly expressed in sensory thalamic nuclei at an early postnatal stage. Transfection of genes encoding their tagged proteins into cultured thalamic neurons demonstrated that only two extracellular molecules, Neuritin-1 (NRN1) and VGF, were transported to axon terminals, which is a necessary condition for thalamic afferent-derived factors. Next, the effects of these proteins on cellular differentiation were studied using dissociated cortical cell culture. Addition of NRN1 and VGF to the culture medium increased the number of survived neurons after one week *in vitro*. Dendritic development of cortical neurons was also promoted significantly. Furthermore, the number of

dendrites from spiny stellate neurons in layer 4 was increased by the application of NRN1 and VGF in cortical slice culture. Taken together, these results suggest that thalamus-specific molecules, NRN1 and VGF, play an important role in survival and dendritic growth of cortical neurons, particularly of spiny stellate neurons.

論文審査の結果の要旨

申請者は、大脳皮質における細胞分化を制御するメカニズムに興味を持ち、皮質入力線維である視床軸索に由来する外来因子の役割を解明することを目的として研究に取り組んだ。まず、DNAマイクロアレイ解析やサブトラクションライブラリー構築により、視床特異的に発現する遺伝子の網羅的探索を行い、複数の遺伝子が同定した。この中Neuritin-1とVgfrが感覚性視床核に特異的に発現し、これらタンパク質が視床軸索末端まで輸送されることがわかった。次に、これらが発生期の大脳皮質細胞の発達に及ぼす作用を分散培養系において解析した結果、皮質ニューロンの生存と樹状突起形成を促進する効果を持つことを見出した。さらに、器官培養系で解析した結果、多極性の星状ニューロンの樹状突起数を増加させ、錐体細胞に対してはほとんど効果がないことが明らかになった。これらの結果から、視床軸索に由来する外来因子が大脳皮質ニューロンの生存と形態形成を細胞種特異的に制御する可能性が示唆された。

入力線維が皮質細胞の分化を制御することは古くから示唆されていたものの、これまでその作用や分子の実体についてはほとんど知られていなかった。申請者はこの問題に正面から取り組み、その問題に対する重要な解を得た。このように、本研究は学術的に優れていることから、学位の授与に十分に値するものである。