

Title	A study on the function of Rho guanine nucleotide exchange factors in axon branching of developing cortical neurons
Author(s)	佐々木, 健介
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/72623">https://doi.org/10.18910/72623</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 佐々木 健介 )

## 論文題名

A study on the function of Rho guanine nucleotide exchange factors in axon branching of developing cortical neurons  
(発達期大脳皮質ニューロンの軸索分岐におけるRhoグアニンヌクレオチド交換因子の機能に関する研究)

## 論文内容の要旨

Axon branching is regulated by cytoplasmic signaling molecules via cytoskeletal remodeling. However, what molecular mechanisms are involved in this process remains elusive. It has been shown that active RhoA promotes branch formation of horizontally elongating axons (horizontal axons), which originate from layer 2/3 neurons in the developing mammalian cortex. Based on this finding, I studied the role of RhoA-GEFs, Rho guanine nucleotide exchange factors that activate RhoA, in horizontal axon branching. In situ hybridization showed that more than a half RhoA-GEF members were expressed in the developing rat cortex. These RhoA-GEFs were mostly expressed in the macaque cortex as well. An in vitro study demonstrated that overexpression of seven RhoA-GEFs promote horizontal axon branching. Moreover, branching patterns were different between overexpressing RhoA-GEFs. In particular, ARHGEF18 markedly increased terminal arbors, whereas ABR increased smaller branches in not only distal but also proximal region of horizontal axons. On the other hand, knockdown of either ARHGEF18 or ABR considerably suppressed axon branching. Taken together, the present study suggests that subsets of RhoA-GEFs differentially promote axon branching of mammalian cortical neurons by activating the downstream Rho small GTPase pathways.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 佐々木 健介 )			
	(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	古川 貴久
	副 査	教授	佐藤 真
<b>論文審査の結果の要旨</b>			
<p>軸索分岐は神経回路の結合様式や再編を司る重要な過程であるが、その分子機構には不明な点が多い。佐々木健介君は、大脳皮質神経細胞の軸索成長において、細胞骨格を制御する低分子量GTPase RhoAの活性化を担うRhoGEFファミリー（RhoA-GEF）の軸索分岐形成に対する役割を研究した。その結果、複数のRhoA-GEFが齧歯類、霊長類の発達期大脳皮質に共通に発現していること、さらにラット大脳切片培養下でそれら過剰発現することによって軸索分岐が著しく増加することを見出した。特に、ARHGEF18は末端での分岐を、ABRは軸索全長において細かな分岐形成を促進し、RhoA下流の阻害剤による軸索分岐抑制の程度に違いがあることがわかった。最後に、内在的なARHGEF18とABRのノックダウンにより、本来の軸索分岐が顕著に減少することを示した。以上の結果から、RhoA-GEFのARHGEF18とABRは哺乳類に大脳皮質に進化的に保存されて発現し、それぞれ軸索分岐の異なる様相を制御することが示唆された。本成果は、RhoGEFファミリーが大脳皮質の回路形成期に軸索分岐を制御するのに貢献していることを示し、神経回路発達の分子メカニズムとして重要な示唆を与えた独創的なものであり、博士号の学位を授与するのに十分値するものである。</p>			