



Title	Mechanisms Underlying Left-Right Asymmetry Formation of the Drosophila Brain
Author(s)	阪村, 颯
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92180
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

氏 名 (阪 村 颯)	
論文題名	Mechanisms Underlying Left-Right Asymmetry Formation of the <i>Drosophila</i> Brain (ショウジョウバエの脳が左右非対称になる機構)
論文内容の要旨	
脳の構造上の普遍的な特徴の一つは左右非対称性であり、多くの動物において脳の左右非対称性がみられる。脳の左右非対称性は、言語処理や空間処理など、多くの脳の高次機能と関連することが明らかにされている。また、脳の左右非対称性の異常は、自閉症や統合失調症といった様々な精神疾患と関連することが示されており、その学術的な重要性は高い。しかし、脳の左右非対称性の形成機構については、まだよく理解されていない。 ショウジョウバエの脳においても、Asymmetric Body (AB) と呼ばれる左右非対称な構造が存在する。AB は正中線を挟んで左右両側に存在する構造であるが、右側の AB は左側のものと比べてサイズが大きく、細胞接着分子 Fasciclin2 は右側の AB のみに局在していることが明らかにされている。ショウジョウバエ脳のコネクトミクス解析によって、AB を構成する神経 (AB 神経) が同定されている。また、AB は長期記憶の形成に関わる構造であり、AB の左右非対称性の異常によって長期記憶の形成欠陥が引き起こされることが明らかになっている。しかし、AB の左右非対称性が、発生過程においてどのように形成されるかについては、ほとんど明らかになっていない。 本研究では、AB の左右非対称性が形成されるプロセスと分子機構を明らかにすることを目的とした。まず、AB 神経を同定し、その神経細胞が左右非対称になる過程を調べることで、AB の左右非対称化のプロセスを解析した。その結果、AB 神経は、初め左右対称な形態で形成された後、徐々に左右非対称化することがわかった。つまり、	

左右非対称な **AB** の形成は、左右対称に形成されたものが左右非対称化する、2 段階のステップで起こる。**AB** 神経の左右非対称化の過程を詳細に解析した結果、右側の **AB** 神経の神経線維が増加するのに対し、左側の **AB** の神経線維は、ユビキチンプロテアソーム系やカスパーゼを介した選択的なブルーニング（刈り込み）を受け、リモデリングされることが明らかになった。

ABの左右非対称化を引き起こす分子機構を明らかにするために、神経活動とエクジソンシグナルに注目して、**AB**の左右非対称化におけるこれらの役割を調べた。まず、**AB**の左右非対称化における神経活動の役割を明らかにするために、神経伝達に関わる*shibire*遺伝子（ダイナミン遺伝子）の突然変異体を用いた解析を実施した。その結果、神経細胞におけるダイナミンの機能低下によって、**AB**の左右対称化が起こることが明らかになった、したがって、神経活動が**AB**の左右非対称化に必須であることが示唆された。次に、**AB**の左右非対称化におけるエクジソンシグナルの役割を調べるために、神経細胞においてエクジソンシグナルの阻害を行った。その結果、**AB**の左右ランダム化が引き起こされたことから、エクジソンシグナルは**AB**の左右極性形成に必要であることが示唆された。また、エクジソンがどのように左右極性形成を引き起こしているか明らかにするために、エクジソンで制御される下流遺伝子をRNA干渉法でノックダウンし、これによって**AB**の左右極性形成に異常を誘発する遺伝子をスクリーニングした。その結果、エクジソンシグナルは、クロマチン構造制御や、神経細胞の形態変化を介して、**AB**の左右極性形成に関与していることが示唆された。本研究で得られたこれらの知見は、脳の左右非対称化の機構を理解するうえでの重要な糸口となることが期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (阪 村 颯)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 松野 健治
	副 査	教授 西田 宏記
	副 査	教授 志賀 向子

論文審査の結果の要旨

脳の構造上の普遍的な特徴の一つは、左右非対称性である。脳の左右非対称性は、言語処理や空間処理など多くの脳の高次機能との関連が明らかにされている。また、脳の非対称性の異常は、自閉症や統合失調症といった様々な精神疾患との関連が示されており、その学術的な重要性は高い。しかし、脳の左右非対称性の形成機構は、詳しくは明らかになっていない。

ショウジョウバエの脳には、**Asymmetric Body (AB)** と呼ばれる左右非対称な構造が存在する。AB は正中線を挟んで左右両側に存在する構造であるが、左側に比べて右側の方が大きく、**Fasciclin2 (Fas2)** タンパク質が右側の AB に局在している。ショウジョウバエ脳のコネクトミクス解析によって、AB を構成する神経細胞 (AB 神経) が同定されている。AB は長期記憶の形成に関わる構造であり、AB の左右非対称性の異常によって長期記憶の形成が阻害される。しかし、AB の左右非対称性が、発生過程においてどのように形成されるかは、ほとんど明らかになっていなかった。

本研究では、AB の左右非対称性が形成されるプロセスと分子機構を明らかにすることを目的とした。まず、AB 形成に必要な AB 神経を同定し、発生過程において AB が形成される過程を解析することで、AB の左右非対称化のプロセスを調べた。その結果、AB は、まず Fas2 依存的に左右対称な形態で形成され (第一段階)、その後、徐々に左右非対称化する (第二段階) ことがわかった。第二段階では、右側の AB の神経線維が増加し、左側の AB の神経線維が刈り込みによって選択的に分解されることが明らかになった。

次に、AB の左右非対称化を引き起こす分子機構を明らかにするために、神経活動とエクジソングナルに注目して、その役割を調べた。AB の左右非対称化における神経活動の役割を明らかにするために、神経伝達に必要な *shibire (shi)* 遺伝子の突然変異体において、AB の左右非対称性を調べた。*shi* 突然変異体では、AB が左右対称化することがわかった。この結果から、神経活動は AB の左右非対称化に必要であることが示唆された。エクジソングナルの役割を調べるために、神経系においてエクジソングナルの阻害を行った。その結果、AB の左右鏡像化が引き起こされることから、エクジソングナルは AB の左右極性形成に必要であることが示唆された。また、エクジソンがどのように左右極性形成を引き起こしているか明らかにするために、エクジソン下流因子のスクリーニングを行った。その結果、エクジソングナルは、クロマチン構造や神経細胞形態を変化させることで、AB の左右極性形成に関与することが示唆された。

AB 形成同様に、第一段階で左右対称に形成された脳組織が、第二段階で左右非対称性化する機構は、脊椎動物においても認められる。このため、本研究で明らかにした AB の左右非対称性の形成機構にもとづき、脳の左右非対称化の普遍的なコンセプトを提唱できる可能性がある。

また、本研究の成果を応用することで、脳の左右非対称性とその高次機能との関連を明らかにできるものと期待される。

これらの研究成果は、神経生物学、細胞生物学、発生生物学研究において新しい見解をもたらしたのみならず、今後、この分野の研究の発展に寄与するもので、理学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。