

学位授与番号	甲第 1763 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏名	土屋 玲子
学位論文題目	乳頭体神経回路形成における Netrin-1 と Slit2 の関与とその作用機序の解析

論文審査委員	主査	教授	中西 義信
	副査	教授	東田 陽博
			加藤 聖

内容の要旨及び審査の結果の要旨

神経回路網の形成においては、神経軸索が正確に標的に導かれることが必須である。この正確さは、おもにガイダンス分子と呼ばれる軸索を引き寄せる化学誘引物質とその逆に排斥する化学反発物質とから成る一群のタンパク質によって規定されている。すなわち、脳内の標的部位でガイダンス分子が作られ、それらに対する特異受容体を持つ神経軸索が標的に近づいたり離れたりしながら、しだいに両者間で特異的なシナプス結合が形成される。正しい標的に結合しなかった神経はアポトーシスを起こして消失し、最終的に正しい神経回路網が完成する。代表的な誘因性軸索ガイダンス分子である Netrin は、脊髄腹側正中中部にある底板から分泌され、脊髄交連性神経の軸索を引き寄せる。反発性のガイダンス分子には、Semaphorin ファミリー、ephrin ファミリー、Slit などが含まれる。このように軸索ガイダンス分子の同定は進んでいるものの、それらの具体的な働きについては不明な点が多く残されている。本論文に記載された研究は、胚発生過程の最も早い時期に起こる間脳視床下部の乳頭体での神経回路形成における軸索ガイダンス分子の役割を解析したものである。

乳頭体視床路が完全に欠失している突然変異体マウス Sey について解析が行われた。胚発生過程における乳頭体からの神経軸索の様子が調べられた結果、発生初期では軸索は存在するものの、伸びる方向が異常になっていることが見出された。次に、その時期の胚について種々の軸索ガイダンス分子の発現が Sey と野生型間で比較された。すると Sey 胚では、Netrin-1 の発現部位が野生型より広がっており、さらに Slit1 と Slit2 の発現量が低下していることが分かった。そこで、胎児の間脳に遺伝子を導入して発現させる方法を用いて、Sey 胚において Netrin-1 と Slit の発現量を異所的に増大させて軸索の伸長が調べられた。これらの実験結果より、Sey マウスではこれら軸索ガイダンス分子の発現異常のために回路形成不全が起きていると考えられた。以上の結果から、乳頭体での神経回路形成には誘因性軸索ガイダンス分子である Netrin-1 と反発性軸索ガイダンス分子 Slit2 の両者の働きが必要であることが明らかになった。

本研究により、乳頭体視床路での神経回路形成に働く軸索ガイダンス分子の実体が初めて明らかにされた。この成果は中枢神経全般での神経回路網構築の仕組み解明に大きく貢献するものと期待され、本論文は学位に値すると判定された。