

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 徐 春 娣

論 文 題 目

Radial glial cell-neuron interaction directs axon formation at the opposite side of the neuron from the contact site

(神経細胞は放射状グリア細胞と接触することで、接触面と反対方向に軸索を形成する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

宮田 卓樹 

委員

名古屋大学教授

木山 博資 


委員

名古屋大学教授

久場 博司 

指導教授

名古屋大学教授

貝 淵 弘三 

論文審査の結果の要旨

神経細胞は高度に極性化しており、その分化の過程で通常一本の軸索と複数の樹状突起を形成する。現在までに、培養神経細胞を用いた実験系により神経細胞の軸索形成を制御する様々なシグナル伝達経路が明らかになってきた。しかしながら、生体内においてどのような細胞外シグナルが細胞内シグナル伝達経路を介して軸索形成を制御するのかについては未だに不明な点が多い。本研究において、神経細胞の未成熟な神経突起が放射状グリア細胞と接着することにより、その接着面と反対側の突起が伸長し軸索へと分化することが明らかになった。さらに、この神経細胞と放射状グリア細胞の相互作用に N-cadherin が関与していること、N-Cadherin を介した細胞接着により、活性型 RhoA が接着側の未成熟な神経突起に集積し、活性型 Rac1 が反対側の神経突起に集積することを見出した。以上の結果より、N-cadherin を介した放射状グリア細胞と神経細胞との細胞間相互作用が、Rho ファミリーG タンパク質の細胞内局在と活性化を調節し、生体内の軸索形成を制御していることが示唆された。






本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 放射状グリア細胞と大脳皮質神経細胞の未成熟な神経突起が接触する際、放射状グリア細胞と接触した神経突起で活性型 RhoA の集積が認められる。一方、接触面と反対側の神経突起では活性型 Rac1 が集積する。RhoA は神経細胞の軸索形成において負の制御因子であるため、放射状グリアと接触した神経突起は軸索になることが出来ないと考えられる。Rac1 は神経細胞の軸索形成において正の制御因子であるため、神経細胞の未成熟な突起が放射状グリアと接触すると、その反対側の突起が急速に伸長し、軸索へと分化すると考えられる。
2. N-cadherin は、未成熟な培養大脳皮質神経細胞 (Stage2)や極性化した培養大脳皮質神経細胞(Stage3)において散在的に存在しているが、特に未成熟な神経突起の先端や軸索の先端に集積が認められる。
3. N-cadherin の発現パターンの解析では、子宮内電気穿孔法を用いて、胎生 13 日目のマウスの大脳皮質神経細胞に Lyn-EGFP を導入し神経細胞を可視化した。2 日後 (胎生 15 日目) に胎仔を還流固定し脳の切片を作製後、免疫組織染色を行った。また、大脳皮質神経細胞の形態変化の解析では、胎生 13 日目のマウスに N-cadherin や RhoA の変異体を導入し、3 日後 (胎生 16 日目) に胎仔を還流固定し脳の切片を作製後、免疫組織染色を行った。

本研究は、生体内での神経細胞の極性形成機構に重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	徐 春娣
試験担当者	主査 宮田卓種  榎本博資  久場博司 			
	指導教授 貝 徹  弘三 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. RhoAは神経細胞の軸索形成において負の制御因子であるが、なぜRhoAの活性が放射状グリアと接触した大脳皮質神経細胞の未成熟な神経突起で高いのかについて
2. 大脳皮質神経細胞におけるN-cadherinの局在について
3. 子宮内電気穿孔法の実験手法について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経情報薬理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。