

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 沙妮娅・阿不都热依木

論 文 題 目


Essential Role of Linx/Islr2 in the Development of the Forebrain Anterior Commissure

(脳中枢神経での前交連の形成におけるLinx/Islr2の重要な役割)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸 哉 

名古屋大学教授

委員

阿松 健 治 


名古屋大学教授

委員

藤 本 豊 士 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 雅 英 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

Linx は、ロイシンリッチリピート 2 を含む免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。以前の研究で、Linx が大脳皮質の内包投射に重要で、神経の軸索誘導に機能することが示唆されている。今回、我々は Linx 欠損マウスのヘテロにおける水頭症の発症、前交連の欠損を見出した。Linx 欠損によって培養細胞株および海馬初代培養細胞において細胞体のサイズの増大、細胞突起伸展の抑止が起こった。また、Linx が細胞形態に機能する Rho キナーゼと結合し活性化を導くことが分かった。従って、Linx は脳神経の投射などの脳構造構築に機能していることがより明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.水頭症発症の原因として、脈絡叢・脳室の上皮細胞による脳脊髄液の産生と液の流れの異常が可能性として考えられるが、脈絡叢・脳室の上皮細胞には Linx は発現していなかった。また、脳脊髄液を産生する脈絡叢上皮細胞の成熟異常を調べるため、上皮細胞の頭頂側と側面側の細胞膜マーカーである Na⁺/K⁺-ATPase および E-カドヘリンの免疫染色を行ったが、両者の発現と細胞内局在には Linx^{+/+} および Linx^{+/-} マウスで違いがなかった。従って、脳脊髄液の産生と液の流れの異常は Linx 欠損マウスにおける水頭症の原因ではないと考えられた。現段階では、水頭症の発症メカニズムは明らかにすることが出来ていない。可能性の一つとして、Linx 変異による前交連欠損が脳の圧力への脆弱化を引き起こし、水頭症を発症することを想定している。
- 2.細胞膜貫通型蛋白である Linx には糖鎖修飾が予想される部位が複数存在しており、糖鎖修飾の成熟・未熟によって分子量の違いが生じると考えられる。
- 3.Linx 欠損によって細胞体面積および成長円錐面積が増加するが、初代培養海馬ニューロンにおいて Rho キナーゼ阻害剤 Y-27632 処理によって同じ表現型が観察されること、Linx をノックダウンした N1E-115 細胞に活性型 Rho キナーゼ変異体をトランスフェクトすると細胞体面積の増加および神経突起伸長障害がレスキューされることから、Linx を介した Rho キナーゼの活性制御が神経における細胞体サイズおよび神経突起伸長を調節し得ると考えられる。しかしながら、Rho キナーゼのシグナル異常が変異マウスにおける表現型の全てを説明するとする十分な証拠は得られていない。
- 4.Linx は胎児期・出生直後では内包や前交連などの進展する神経線維に強く発現し、成体脳では、海馬の歯状回・苔状線維と C3 領域、大脳皮質の神経細胞に発現する。

以下の理由により、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	沙妮娅·阿不都热依木
試験担当者	主査 豊岡伸哉 指導教授		門松 健治 藤本 豊士 高橋 雅東	

(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. Linx 欠損マウスにおける水頭症発症の原因は？
2. SDS-PAGE ゲル中の Linx の2つのバンドの意味は？
3. これらの表現型は、Rho キナーゼのシグナル伝達に欠陥があるためか？
4. マウス脳発生過程における Linx の発現パターンは？

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、腫瘍病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。