

# リヤト アシュラフツサマン エムディ氏の学位論文審査の要旨

## 論文題目

Inhibitory effects of draxin on axonal outgrowth and migration of precerebellar neurons  
(前小脳神経細胞の移動と軸索伸長に対する draxin の阻害効果)

脳の神経回路形成過程において、どのようにして神経細胞が移動し、どのようにして軸索を遠く離れた標的領域に伸ばして、正しい相手とシナプス結合を形成するかという問題は、依然として未解決である。その中で、軸索ガイダンス分子による軸索伸展の制御が注目されているが、神経分化学教室で発見された分泌型タンパク draxin は、培養神経細胞の突起伸張や細胞移動を抑制し、さらにその遺伝子欠損マウスが脊髄や終脳の交連線維形成に異常を示すため、神経回路形成における重要な役割が想定されている。

本著者は神経発生における draxin の意義を追究するため、小脳前核群のニューロンに着目した。小脳前核群に属する下オリーブ核、外楔状核、外側網様核の神経細胞は、背側に位置する菱脳唇から生じ、脳表面に沿って腹側に移動し(tangential migration)、正中線を越えたのち所定の場所までさらに移動を続ける。脳の発生の重要な一局面である tangential migration に draxin が及ぼす作用についての研究は、まだなされていなかった。

まずマウスの胎生期後脳における draxin の発現を、in situ hybridization より調べた結果、E11.5 日において菱脳唇に draxin の強いシグナルが得られた。さらに E13.5 日には、tangential migration の部位にも弱いシグナルが観察された。次に下オリーブ核ニューロンが移動を開始する E11.5 の菱脳唇から得た培養系において、神経突起上に実際に draxin 受容体が存在することを見いだした。またこの培養細胞から進展する神経突起は、培養液中に draxin が存在すると伸長が有意に抑制され、移動する細胞も有為に減少していた。この二つの抑制は、draxin を dish の一方向から作用させると、近い場所でもより大きな抑制が認められた。同様の結果は、外楔状核と外側網様核ニューロンが移動を開始する E12.5 から得た培養系でも得られた。以上から、菱脳唇に発現している draxin が、移動する小脳前核ニューロンに反発性の作用を及ぼすことで tangential migration を促進している可能性が示唆された。そこで draxin ノックアウトマウスにおいて小脳前核ニューロンの移動の異常の有無を調べた。しかし下オリーブ核、外楔状核、外側網様核いずれにおいても、構成する神経細胞数は野生型とノックアウト動物で差が認められなかった。このことは、小脳前核ニューロンの tangential migration において、draxin と他の軸索ガイダンス分子の作用に redundancy が存在しているものと推測された。

審査において、両側の菱脳唇に発現する draxin の濃度勾配と移動方向の一見矛盾する関係についての説明、受容体分子 DCC との draxin の作用、神経突起伸長に及ぼす draxin の作用が濃度依存性に逆の効果をもつことの機序、軸索ガイダンス分子の受容体が複数存在することの意義、draxin ノックアウト動物で migratory stream に存在する細胞数が増加していることの説明、draxin の局在と軸索の位置関係、野生型由来大脳皮質片を用いて共培養した際の draxin の濃度の問題、菱脳唇で draxin を発現している細胞の種類、in vitro での細胞移動と伸長突起との関係など、さまざまな観点から質疑が行われ、申請者からはおおむね適切な回答と考察が得られた。

本論文は、脳発生における接線方向の細胞移動に与える影響について新たに追究し、draxin の作用と意義について、従来の所見をさらに深める成果をもたらしたものであり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長

形態構築学担当教授

(署名)

福田孝一