



TITLE:

Cdc42活性化因子、Zizimin ファミリーの神経細胞における機能の研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

倉本, 和也

CITATION:

倉本, 和也. Cdc42活性化因子、Zizimin ファミリーの神経細胞における機能の研究. 京都大学, 2009, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2009-03-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/123817>

RIGHT:

(論文内容の要旨)

神経細胞は細胞体から情報の入力を受ける複数の樹状突起と、情報の出力を行う一本の軸索を伸ばし、他の細胞と情報の伝達を行う。このような形態変化において重要な役割を果たすのが Rhoファミリー低分子量 G 蛋白質である。Rhoファミリー低分子量 G 蛋白質は他の G 蛋白質と同じく活性型の GTP 結合型と不活性型の GDP 結合型の間をサイクルする事によって生体内分子スイッチとして働いており、GDP 結合型 G 蛋白質から GDP を解離させ GTP との交換反応を促して活性を正に制御する分子として guanine nucleotide exchange factors (GEFs)が存在する。近年新たな Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質の GEF として Dock180 ファミリー蛋白質が発見された。Dock180 ファミリー蛋白質に属する zizimin サブファミリー (Zizimin1, 2, 3)は何れも Cdc42 特異的な GEF であり、脳を含む様々な組織で発現することが知られていたが、その生理的な機能は未だ全く不明であった。そこで本研究では zizimin サブファミリーの脳における発現を調べ、そのうち Zizimin1 の脳における生理的な機能を解明することを試みた。

ラット脳の発達後期において Zizimin1 の発現が増大し、海馬神経細胞の初代培養系においても樹状突起が発達する時期において Zizimin1 の発現が増加することが見いだされた。また Zizimin3 は Zizimin1 よりも更に後期に発現が増加し、脳内での発現している部位は Zizimin1 とは異なっていることが見いだされた。海馬神経細胞において Zizimin1 を過剰に発現させると樹状突起の長さは増加し、逆に RNA 干渉や Cdc42 活性化能を持たない変異体の発現により内在性の Zizimin1 を抑制すると樹状突起の成長は抑制された。一方 Zizimin1 の未だ機能の解明されていない Pleckstrin homology (PH)ドメインや DRH-1/CZH1 ドメインを欠損させた変異体を作成したところ、野生型で見られた細胞膜への移行ができなくなり、Cdc42 活性化能は減少した。またこれらの変異体を海馬神経細胞に発現させたところ樹状突起の長さは変化しなかった。

以上のことから本研究において、Zizimin1 は Cdc42 を活性化させることにより脳において樹状突起の形成に関与しており、PH ドメインと DRH-1/CZH1 ドメインを介した Zizimin1 の膜への局在が Cdc42 の活性化と樹状突起の形成制御に必要であることが示唆された。また Zizimin1 と Zizimin3 は脳における発現時期および部位が異なっていることから神経組織において異なる機能を果たしている可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、Dock ファミリーの GEF の中で、未だあまり機能がよくわかっていない Zizimin サブファミリーの神経細胞における機能とその分子メカニズムについて初めて明らかにした研究である。

Zizimin は Cdc42 特異的な GEF であり、Zizimin1、2、3 と 3 種類のメンバーによって構成されているが、その機能や発現部位についてほとんど解析されていなかった。本研究は、まず脳の発達に焦点を絞り、Zizimin1、2、3 の脳の各発達段階における発現量や発現部位について詳細に調べ、Zizimin1 が大脳皮質や海馬の神経細胞の、樹状突起の伸長が特に活発に見られる時期において発現が多いことを見いだしている。そこで申請者は実際に海馬の神経細胞を培養することで、Zizimin1 が樹状突起の伸長に関わっていることを明らかにした。本研究では Zizimin1 による樹状突起の制御に Zizimin1 の細胞膜への移行が重要であることまでは結論づけたが、どのような分子メカニズムによって Zizimin1 の細胞内局在が制御されているかについては解明するまでには至らず、今後の研究に委ねることとなった。また内在性の Zizimin1 の神経細胞内の局在についても興味を持たれる点である。このような点を含めてもこの研究成果は Zizimin ファミリーの機能とそのシグナル伝達機構における重要な発見であり、神経細胞の樹状突起の形成、さらには複雑な神経ネットワークの形成過程の基本的な分子機構の解明に大きく寄与するものであると考えられる。

よって、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、平成 21 年 1 月 27 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。