

氏名	たなかひろこ 田中博子
学位(専攻分野)	博士(生命科学)
学位記番号	生博第79号
学位授与の日付	平成18年5月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	生命科学研究所 高次生命科学専攻
学位論文題目	脳特異的 Rho ファミリー G 蛋白質 Rnd2 の新規神経機能の探求

論文調査委員 (主査) 教授 根岸 学 教授 垣塚 彰 教授 小堤 保 則

論 文 内 容 の 要 旨

低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーは、細胞骨格の制御を通して細胞運動、細胞分裂や形態形成など様々な細胞機能の調節を行う極めて重要な分子である。神経細胞は極めて特異な極性を示す細胞で、神経軸索を伸展し、標的細胞に接着することにより複雑な神経回路を形成し、高次脳機能の発現を可能にしている。近年、この神経軸索の伸展に、神経細胞内で Rho ファミリー G 蛋白質が深く関わっていることが示された。Rho ファミリーの中で、RhoA, Rac1, Cdc42 の機能はよく研究され、RhoA は神経突起の形成抑制、突起の退縮を引き起こし、Rac1 と Cdc42 は神経突起の伸展に関わることがよく知られている。Rho ファミリーでは今までに20種類が存在することが明らかにされているが、上記の3種類以外の Rho ファミリーについて、その生理機能はあまり明らかではない。Rho ファミリーの中で、Rnd サブファミリーは新たに見いだされたグループであり、常時活性型で極めてユニークな G 蛋白質であり、脳・神経系に主に発現している Rnd1 は Socius や p190RhoGAP に結合し、RhoA の活性を抑制することがよく知られている。しかし、同じく脳・神経系に主に発現している Rnd2 の神経機能についてはほとんど不明であった。

Rnd2 の神経機能を明らかにする目的で、Rnd2 に結合する分子を酵母の two-hybrid 法を用いてラット脳の cDNA ライブラリーをスクリーニングし、Rho ファミリー G 蛋白質の中で、Rnd2 に特異的に結合する新規の分子をクローニングし、Pragmin と命名した。Pragmin は C 末端側にキナーゼ様ドメインを持つ1368個のアミノ酸残基から成る分子で、Rnd2 はこのキナーゼ様ドメインに結合した。Insituhybridization により Pragmin の脳における発現部位を解析した結果、Pragmin は大脳皮質、海馬や小脳の神経細胞に強く発現しており、Rnd2 の発現パターンとよく似ていた。Pragmin は動物細胞で RhoA を活性化し、HeLa 細胞の退縮を引き起こすが、この作用は Rnd2 を共発現させることにより強く増強された。また、Pragmin と Rnd2 は PC12 細胞の NGF による神経突起伸長を阻害した。この RhoA 活性化シグナルは、Pragmin の N 末端側で引き起こされた。さらに、Pragmin 特異的な siRNA を用いて PC12 細胞内の内在性の Pragmin をノックダウンすると、NGF による神経突起伸長が促進された。以上のことから、Pragmin は Rnd2 のエフェクターとして、その下流で RhoA を活性化し、神経突起伸長を調節していることが推察され、Rnd1 が RhoA の活性を抑制することとあわせると、Rnd サブファミリーは RhoA の活性調節を介して細胞機能の制御に関わると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、Rho ファミリー G 蛋白質の中で、脳・神経系に発現していること以外にはあまりその機能が不明であった Rnd2 の特異的な新規のエフェクター分子、Pragmin をクローニングし、その脳・神経系における発現部位を明らかにすると共に、その神経機能を解析した研究である。

Rho ファミリー G 蛋白質は様々なエフェクターを介してアクチンやマイクロチューブルの細胞骨格系の再構築を引き起こして細胞の形態を調節している。Rnd1 は RhoA の活性を抑制するが、Rnd2 の機能の分子機構はほとんど不明であった。

本研究により、Rnd2の特異的エフェクター、Pragminが脳・神経系において、海馬や大脳皮質などの神経細胞に強く発現していることを見いだした。そして、Pragminは下流でRhoAを活性化することにより神経突起伸長を負に制御していることがわかった。本研究は神経細胞の神経突起形成におけるRhoファミリーG蛋白質、Rnd2とそのエフェクターPragminの役割を明らかにした研究であり、神経回路形成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18年3月10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。