

氏名	かど わき まさ かず 門 脇 正 和
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)
学位記番号	生 博 第 116 号
学位授与の日付	平 成 19 年 3 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 学 研 究 科 高 次 生 命 学 専 攻
学位論文題目	大 脳 皮 質 形 成 に お け る N-cadherin の 役 割

論文調査委員 (主査) 教授 竹市雅俊 教授 上村 匡 教授 眞貝洋一

論 文 内 容 の 要 旨

哺乳類の大脳皮質は、感覚処理、運動制御、思考、感情、記憶など、脳の高次機能を司ると考えられている器官である。大脳皮質は複雑な層構造を形成し、それは ventricular zone から発生してきた神経細胞が軟膜側へと一連の移動を行うことによって達成される。この大脳皮質形成のメカニズムは、過去の多くの研究によって探求されてきた。しかし、神経移動・層形成と同様、全体的な皮質構造の維持を行う分子メカニズムは、依然として大きく未知であった。

大脳皮質形成において、重要な役割を担っていると考えられる分子の一つに、細胞接着分子 N-cadherin がある。過去の研究から、N-cadherin をブロックすると、神経網膜や視蓋などの他の神経組織において、細胞の規則正しい整列を乱すことが知られているが、大脳皮質形成における N-cadherin の役割はこれまでのところ検証されていなかった。そのため、本研究において、申請者は、大脳皮質特異的に N-cadherin をノックアウトすべくコンディショナルノックアウトマウスを作製し、これによって初めて大脳皮質形成における N-cadherin の機能解析を可能とした。

大脳特異的な N-cadherin コンディショナルノックアウトマウスでは、大脳皮質における 6 層構造の秩序だった細胞整列が乱され、無秩序な細胞塊を形成しているのが観察された。発生期の胎児で検証したところ、内部層構造はほとんど完璧にランダム化されていることがわかった。野生型では側脳室表面に整列している分裂細胞や、細胞分裂後に軟膜側に移動する神経細胞は、大脳皮質全体に秩序なく散在していた。これらの異常は、N-cadherin が強く濃縮している、神経上皮細胞/radial glial cell の細胞膜頂端側先端にある adherens junction の破壊が主たる原因であろうと推測された。また、N-cadherin がないと、神経上皮細胞/radial glial cell は、突起を側脳室側と、軟膜側の両方に伸ばすことができず、中間部に留まっていることが観察された。補足として、N-cadherin がなくても神経細胞は分化し、軸索・樹状突起伸張、シナプス形成を行うことができることがわかった。

以上の結果から、N-cadherin は adherens junction を通して神経上皮細胞/radial glial cell の構造維持に必須であり、N-cadherin を乱すと大脳皮質の内部構造がランダム化して、秩序だった細胞整列が失われることが示された。本研究により、大脳皮質形成に関わる N-cadherin の役割が初めて検証され、大脳皮質構造の維持を行う分子メカニズムの一端が明らかになった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

大脳皮質は脳の高次脳機能を担っている組織であり、大脳皮質形成の機構を解明することの重要性は、近年の脳神経科学の発展に伴って益々増加している。大脳皮質形成に重要な役割を担っていると考えられているものに、細胞接着分子 N-cadherin がある。N-cadherin は神経上皮細胞/radial glial cell の adherens junction 形成に関与していると考えられている。しかし、これまで、大脳皮質形成における N-cadherin の役割については、まったく検証されていなかった。

今回、申請者はその役割を解明するために、大脳皮質特異的な N-cadherin コンディショナルノックアウトマウスを作製

し、それによって、初めて大脳皮質における N-cadherin の機能を検証することを可能とした。

申請者は、まず、組織学的な解析から、N-cadherin が失われると大脳皮質の層構造が大きく乱されることを見つけた。次に、発生ステージを遡り、その原因となるのは、発生初期における神経上皮細胞/radial glial cell の adherens junction 消失であることを示した。そしてそれが、大脳皮質の領域区分の消失、層状構造破壊、radial glial cell の突起形態の異常を引き起こすことを明解に示した。M 期の分裂細胞や、分化した神経細胞など、異なった種類の性質を持つ細胞は本来特定の場所に位置し、層の領域は区分されている。ところが、N-cadherin が消失した大脳皮質では、その領域区分が完全に失われ、皮質全体の性質がほぼ均一化してしまうことを示した。過去の N-cadherin のミュータントの研究と比較すると、このノックアウトマウスの表現型は最も皮質構造破壊・領域の均一化の程度が大きく、興味深い。また、こういったノックアウトマウスの大脳皮質でも、神経細胞の分化には影響がなく、軸索の伸張やシナプス形成にも影響がないことも示した。組織構造形成と、細胞分化は独立したシステムであることが示唆され、発生生物学的な観点から非常に重要な知見である。

今後、細胞移動や細胞増殖、非対称細胞分裂などの現象における N-cadherin の役割について、さらなる研究が進むことが期待され、本研究がその先鞭をつけたという意味においても、本研究の意義は大きい。

以上、本申請論文は、N-cadherin が大脳皮質形成における構造維持に必須な分子であることを明確に示した優れた研究であるみなされる。よって、博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

なお、平成19年1月22日、本申請論文に報告されている内容と、それに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。