氏　　名　柿本哲宏（かきもと てつひろ）
学位(専攻分野)　博　士（生命科学）
学位記番号　生　博　第　141　号
学位授与の日付　平成20年3月24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　生命科学研究科高次生命科学専攻
学位論文題目　F-BAR/EFCドメイン蛋白質Toca-1及びRapostlinの神経細胞における機能の解明

論文調査委員　（主査）教授 根岸　学　教授 渡邉　大　教授 上村　匡

論文内容の要旨

神経回路は，特異的な極性を示す神経細胞がその神経軸索を伸長し，接着により形作る複雑なシステムである。この複雑な神経回路形成のために，神経細胞は通常，１本の軸索と，複数の樹状突起を伸長する。こうした特徴的な細胞形態形成には，低分子量G蛋白質Rhoファミリーによる細胞骨格の調節を介した制御が重要な役割を果たしていることが知られている。Rhoによるアクチン骨格の調節による細胞膜の変形，伸長により，細胞膜は形態を変化し，細胞の運動の調節や突起形成がされると考えられていた。しかし，近年，BARドメインを含め，それと類似した構造を持つF-BAR/EFCドメインを持つ分子が複数発見され，これらの分子が直接，細胞膜のリン脂質に結合し，細胞膜をベンディングさせ，細胞膜陥入を引き起こすことにより，細胞膜の直接の形態変化をになっていることが明らかにされ，特に，エンドサイトーシスにおける細胞膜陥入過程に必須であることがわかった。しかし，これらF-BAR/EFCドメインを持つ分子の神経細胞の形態調節における役割は全く不明であった。

本研究では，F-BAR/EFCドメインを持つ分子の中で，Cdc42の特異的なエフェクターであるToca-1とRnd2の特異的なエフェクターであるRapostlinの神経系における発現と，神経細胞の形態調節における役割を検討した。

Toca-1は，脳に主要に発現する分子であるが，その発生過程での発現パターンを見ると，脳の発達段階初期に，海馬神経細胞を含む様々な部位に強い発現が見られた。また，初代培養海馬神経細胞において，比較的若いステージにおいて強く発現し，成熟すると共に消失した。そこで，神経軸索形成におけるToca-1の役割を解析した結果，Toca-1は神経軸索の伸長を抑制的に制御していることがわかった。

一方，Rnd2のエフェクターであるRapostlinは，Rnd2と共に脳の発達段階の後期に海馬神経細胞を含む様々な部位に発現してくる。また，初代培養海馬神経細胞において，比較的遅いステージにおいて発現し，スパイン形成時に強い発現を示した。そこで，スパイン形成におけるRapostlin及びRnd2の役割を解析した結果，RapostlinとRnd2はスパインの形成に必要であることがわかった。

以上の研究により，細胞膜を直接変形させる作用を持つF-BAR/EFCドメイン蛋白質Toca-1とRapostlinが，神経細胞の形態調節に果たす役割を解明することによって，細胞膜ダイナミックスの制御を通じた神経細胞形態の新たな制御メカニズムの一端を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は，F-BAR/EFCドメイン蛋白質であるToca-1及びRapostlinの神経系における発現と神経細胞の形態調節における役割を明らかにした研究である。

神経回路形成において，神経細胞が神経軸索と樹状突起を伸長し，スパインを形成し，シナプス形成を引き起こすことが極めて必須なステップである。これまで，その神経細胞の形態調節に低分子量G蛋白質Rhoファミリーが細胞骨格の調節を

介して重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。Rhoファミリーはエフェクター分子に結合し，アクチン骨格や微小管の脱重合を調節することにより，細胞の形態調節をしていると考えられてきた。近年，BARドメインやF-BAR/EFCドメインを含む様々な分子が同定され，これらの分子が細胞膜のリン脂質に直接結合し，細胞膜の構造を変化させることが明らかとなった。また，RhoファミリーG蛋白質がF-BAR/EFCドメインを持つ分子に直接結合し，エフェクターとすることがわかってきた。本研究では，Cdc42のエフェクターであるToca-1及びRnd2のエフェクターであるRapostlinがそれぞれ，神経系の発達段階で異なる発現パターンを示し，Toca-1が神経軸索伸長に，Rapostlinがスパイン形成に調節分子として重要な役割を果たし，神経細胞の形態の異なるステップで働くことを明らかにした。従って，本研究は，RhoファミリーG蛋白質のエフェクター，F-BAR/EFCドメイン蛋白質の神経細胞の形態調節における役割を初めて明らかにしたものであり，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20年１月22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。