

京都大学	博士（生命科学）	氏名	佐藤 太一
論文題目	がん抑制遺伝子DLC1ファミリーによる樹状突起の伸長制御機構		
（論文内容の要旨） 神経細胞は生体内における重要な情報伝達細胞の一つであり、複雑な神経回路網を構築することで動物の生命活動を支えている。機能的な神経回路網を構築するには、軸索が正しい標的に向かって投射することに加え、樹状突起がその役割に応じて適切なパターンを獲得することが必要である。ある種の神経細胞は方向性をもった樹状突起伸長を示し、特定の方向へ偏った樹状突起パターンはその神経細胞の生理的機能の特徴づけている。しかし、軸索ガイダンスの制御機構が精力的に研究されてきたのに対して、樹状突起の伸長方向を制御するメカニズムはまだ不明な点が多い。 申請者が所属する研究室では、ショウジョウバエ末梢神経のdendritic arborization neuron（da neuron）を材料に、樹状突起のパターン形成機構を研究している。da neuronに属する一つのサブクラスは、胚の背腹軸（D-V軸）および前後軸（A-P軸）に沿って突起を伸長させ、クシ状の樹状突起パターンを発達させる。申請者はこの特徴的な方向性をもつ突起パターンの形成に着目した。 遺伝学的スクリーニングで分離された複数の突然変異体について、D-V軸とA-P軸に沿った樹状突起伸長の違いに注目して、伸長方向を定量的に解析した。その結果、<i>crossveinless-c</i> (<i>cv-c</i>)/<i>RhoGAP88C</i> 変異体ではA-P軸に沿った突起形成に異常が見られた。Cv-cは Rho GTPase activating protein (RhoGAP) ドメインを持つ分子であり、RhoファミリーGTPaseを介して細胞骨格を制御する機能を持つと考えられる。また、Cv-cのは乳類ホモログである DLC1（deleted in liver cancer 1）は、細胞接着や細胞移動を制御するがん抑制遺伝子の産物として知られている。しかし、Cv-cとDLC1いずれにおいても、神経細胞における機能はこれまで明らかにされていなかった。 本研究では、Cv-cのRhoGAP活性が方向性をもった樹状突起の伸長に必要であり、Cv-c は細胞自律的に働くことを示した。また、生化学的解析からCv-cはRho1とCdc42に対してGAP活性を示すことを明らかにした。さらに、遺伝学的手法を用いて、生体内において、Cv-cはRho1の活性を負に調節することによりA-P軸に沿った突起伸長を制御していることを示した。最後に、Cv-cの上流で「樹状突起ガイダンス」を調節する受容体の候補として、Toll-like 受容体である18 Wheelerに注目して解析した。 以上のように、本研究では分子生物学的、生化学的、さらには遺伝学的手法を用いた解析によりCv-cの標的を同定し、がん抑制遺伝子DLC1ファミリーに属するCv-cの神経細胞における機能を初めて明らかにした。			

(論文審査の結果の要旨)

今日までの神経回路網構築の分子機構に関する研究において、軸索ガイダンスの研究が大きく先行しており、樹状突起ガイダンスの研究は遅れていた。これは、軸索ガイダンスのアッセイ系に比べて、樹状突起の伸長を生体内で簡便に可視化し、かつ遺伝学的なスクリーニングが適用できるアッセイ系がかつてほとんどなかったことが理由の一つである。申請者は、ショウジョウバエ末梢神経のdendritic arborization neuron (da neuron) をアッセイ系として用い、樹状突起のパターン形成機構の研究に取り組んだ。

申請者は遺伝学的スクリーニングで分離された複数の突然変異体の中から、胚の前後軸 (A-P軸) に沿った突起形成に異常を示す変異体に着目し、原因遺伝子が *crossveinless-c (cv-c)/RhoGAP88C* であることを明らかにした。Cv-cは Rho GTPase activating protein (RhoGAP)ドメインを持つ分子であり、Rhoファミリー GTPaseを介して細胞骨格を制御する機能を持つことが予想された。また、Cv-cのほ乳類ホモログであるDLC1 (deleted in liver cancer 1) は、非神経細胞の細胞接着や細胞移動を制御するがん抑制遺伝子の産物として知られている。

申請者は、Cv-cのRhoGAP活性が方向性をもった樹状突起の伸長に必要であり、細胞自律的に働くことを示した。また、生化学的解析および遺伝学的解析の結果、生体内において、Cv-cはRho1の活性を負に調節することによりA-P軸に沿った突起伸長を制御していることを示した。さらにCv-cの上流において、Toll-like受容体である18 Wheelerが樹状突起ガイダンスを調節する受容体として働くのではないかと推測し、この可能性を検討した。

以上のように、本研究では分子生物学的、生化学的、さらには遺伝学的手法を用いた解析によりCv-cの標的を同定し、がん抑制遺伝子DLC1ファミリーに属するCv-cの神経細胞における機能を初めて明らかにした。

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。平成22年3月19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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日