

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	大野 美紀子
論文題目	Nardilysin regulates axonal maturation and myelination in the central and peripheral nervous system (ナルディライジンは中枢及び末梢神経系において軸索成熟と髄鞘形成を制御する)		
(論文内容の要旨)			
軸索の髄鞘化は、脊椎動物における神経パルスの伝導の高速化に必須である。髄鞘形成は、神経細胞の軸索とグリア細胞の相互作用によって制御されており、軸索が一定の径に達すると髄鞘化が開始され、髄鞘の厚みは軸索の径に比例するといわれているが、その分子制御機構はよくわかっていない。 Nardilysin (N-arginine dibasic convertase, NRDC:以下NRDCと略) はM16ファミリーに属するメタロエンドペプチダーゼで、HB-EGF (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor)に特異的に結合する蛋白として同定された。細胞実験において、NRDC は TACE (TNF-α converting enzyme)などADAM プロテアーゼの活性化を介して、HB-EGF や TNFα、APP (amyloid precursor protein) などの細胞外ドメインシェディングを増強した。 生体内で NRDC は、脳(神経細胞)、心臓、精巣をはじめ広範囲に発現している。NRDC の生理的意義を明らかにするために、遺伝子欠損マウスを作製し解析を行った。NRDC 欠損マウスは異常反射を呈し、中枢神経系の異常が示唆された。NRDC 欠損マウスの脳重量は同腹の野生型マウスと比較して小さく、脳室拡大及び大脳皮質のひ薄化を認めた。その原因は神経細胞死によるものではなく、大脳皮質における軸索と髄鞘の低形成によるものであると判明した。電子顕微鏡による解析は、NRDC 欠損マウスの脳梁における、1) 髄鞘化開始の遅延、2) 生後早期から一年齢までの全ての時期における髄鞘化軸索の減少（無髄線維の増加）、3) 髄鞘化軸索の軸索径と髄鞘厚の減少、を明らかにした。NRDC 欠損マウスは、末梢神経（坐骨神経）においても軸索・髄鞘低形成を認めた。さらに行動解析においては、NRDC 欠損マウスの運動能低下と作業記憶障害を認め、組織学的表現型が神経機能異常とリンクしていることを明らかにした。 一方、NRDC の発現量と、神経系表現型の関連をより明らかにするために、ヘテロ変異体マウスと、前脳神経特異的 NRDC 過剰発現マウスの解析を行った。その結果、前者では野生型とホモ変異型の中間的な軸索・髄鞘の低形成を、後者では髄鞘厚の増加（髄鞘過形成）を認めた。以上から、軸索成熟（軸索径の増大）と髄鞘形成は NRDC の発現量依存的に制御されていることが示唆された。 NRDC 欠損マウスの表現型発現の機序を考える上で、NRDC と同様に神経細胞体に発現し、細胞外ドメインシェディングによる制御を受けるNeuregulin1(NRG1)に注目した。NRG1 は、末梢神経における髄鞘形成の主たる制御因子として知られており、グリア細胞上の受容体を介して情報を伝達する。NRG1 のシェディング酵素として TACE 及び BACE1(β-aspartic enzyme 1)が報告されていたことから、NRDC とこれらの協調作用を検討したところ、NRDC は TACE のみならず BACE1 とも協調して、NRG1 のシェディングを増強した。さらに NRDC 欠損マウスの脳で、NRG1 の切断型が低下し、全長型が増加していたことから、NRDC が生体内でも NRG1 のシェディングを正に制御していることが			

示唆された。一方、NRDC 欠損マウスの脳では、成熟型 BACE1 の割合が減少していたことから、NRDC が BACE1 の翻訳後修飾を介して NRG1 シェディングを制御している可能性も示唆された。
以上から、NRDC が中枢および末梢神経において、少なくとも一部は NRG1 のシェディング調節を介して、軸索成熟と髄鞘形成を制御していることを明らかにした。
（論文審査の結果の要旨）
ナルディライジン（NRDC）は M16 ファミリーに属するメタロプロテアーゼで、TACE 等 ADAM プロテアーゼの活性化を介し、膜蛋白質の細胞外ドメインシェディングを増強する。
NRDC の遺伝子欠損マウスを作製したところ、同マウスは異常反射を呈し、脳室拡大及び大脳皮質のひ薄化を認めた。その原因は大脳皮質における軸索と髄鞘の低形成であった。NRDC 欠損マウスの脳梁における電子顕微鏡解析は、1) 髄鞘化開始の遅延、2) 髄鞘化軸索の減少、3) 髄鞘化軸索の軸索径と髄鞘厚の減少、を明らかにした。また末梢神経でも軸索・髄鞘低形成を認めた。行動解析では、運動能低下と作業記憶障害を認めた。さらに、ヘテロ変異体マウスでは野生型とホモ変異型の中間的な軸索・髄鞘の低形成を、前脳神経特異的 NRDC 過剰発現マウスでは髄鞘過形成を認めた。以上から、中枢及び末梢神経での軸索成熟と髄鞘形成は、神経細胞における NRDC の発現量依存的に制御されることが示された。
ニューレギュリン 1（NRG1）は末梢神経における髄鞘形成の主要制御因子で、TACE 及び BACE1 によりシェディングを受ける。NRDC は TACE のみならず BACE1 とも協調し、NRG1 のシェディングを増強した。NRDC 欠損マウスの脳では NRG1 のシェディングが減弱していた。以上より、NRDC が NRG1 のシェディング調節を介し軸索成熟と髄鞘形成を制御する可能性が示唆された。
以上の研究は軸索成熟と髄鞘形成の分子機構の解明に貢献し、脱髄疾患や髄鞘形成不全などの病態解明に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 1 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである

要旨公開可能日： 年 月 日 以降