

|             |                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------|
| 氏 名         | おいぬま いずみ<br>生 沼 泉                                |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (生命科学)                                       |
| 学 位 記 番 号   | 生 博 第 118 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 科 学 研 究 科 高 次 生 命 科 学 専 攻                    |
| 学 位 論 文 題 目 | 神経軸索ガイダンス分子 semaphorin 受容体 plexin の新規シグナル伝達機構の解明 |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 根 岸 学 教 授 米 原 伸 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。神経軸索は、様々な軸索ガイダンス分子に導かれて正確にターゲット細胞に到達し、神経回路を形成する。軸索ガイダンスには誘因性の分子と反発性の分子があるが、本研究では、代表的な反発性のガイダンス分子、semaphorin の受容体、plexin の神経細胞内での情報伝達機構を解析した。Semaphorin ファミリーの1つ、Sema4D の受容体、Plexin-B1は細胞膜一回貫通型の受容体であるが、Plexin-B1 の細胞内領域が細胞膜の伸展や神経突起伸長を促進する機能がある Ras ファミリーの1種、R-Ras に対する GAP を直接コードし、R-Ras の活性を抑制することを明らかにした。また、このR-RasGAP 活性発現には Rho ファミリー G 蛋白質の1つで常時活性型の Rnd1がPlexin-B1 の細胞内領域に結合することが必須であった。この Plexin-B1 の R-RasGAP 活性は他の plexin ファミリー、Plexin-A でも見いだされ、R-RasGAP 活性が plexin ファミリーに共通に保存されている普遍的な情報伝達機構であることが推察された。

さらに、Plexin-B1 の R-RasGAP 活性発現機構を解析した。Plexin-B1 の細胞内領域は R-RasGAP をコードする2つの領域、C1と C2、またそれらの領域に挟まれた Rnd1結合領域からなるが、C1 と C2 は分子内で会合してクロズドな構造をしており、Rnd1 が結合することにより C1-C2 の会合が解離し、開いた構造となり、さらに、リガンドで2量体の Sema4D が結合することにより Plexin-B1 受容体がクラスター化することにより初めて R-RasGAP 活性が発揮されることがわかった。

次に、R-RasGAP の下流のシグナル伝達系を解析した。R-Ras はインテグリンを活性化して細胞膜の伸展や神経突起の伸長を促進することが知られている。細胞がフィブロネクチンの様な細胞外マトリックスに結合すると、R-Ras が活性化され、活性化された R-Ras がインテグリンを活性化し、細胞の運動が促進された。一方、Sema4D 刺激された Plexin-B1 はその R-RasGAP 活性により R-Ras の活性を抑制し、インテグリンの活性化を阻害して、細胞の運動性を低下させた。

以上のように、軸索ガイダンス分子 Sema4D の受容体 Plexin-B1 が R-RasGAP という全く新しい情報伝達機構により幅広い細胞における反発作用を発揮することが明らかとなった。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、軸索ガイダンス分子 Sema4D の受容体 Plexin-B1 が R-RasGAP という全く新しい情報伝達機構により様々な細胞で反発作用を発揮することを明らかにした研究である。また、この R-RasGAP 活性は、Plexin-B1 以外の plexin ファミリー全体に保存されている共通の普遍的な情報伝達機構であることを示唆した。

神経回路形成において、神経軸索ガイダンスは極めて重要なステップであり、軸索は様々な軸索ガイダンス分子により導かれて正確に標的細胞に投射する。現在までに軸索ガイダンス分子の様々な受容体が同定され、どのような神経細胞の軸索のガイダンスに関わるかはかなり解明されてきているが、軸索ガイダンス分子が受容体に結合し、どのような分子機構でガ

イダンス作用を発揮するのかはあまりよく分かっていない。本研究は、代表的な反発作用を有する Sema4D の受容体, Plexin-B1 が R-RasGAP というまったく新しい情報伝達機構で反発作用を発揮することを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。

セマフォリンは最初、軸索ガイダンス分子として見いだされた分子であるが、Sema4D を含めた多くのセマフォリンファミリーの分子は、全身の幅広い組織や細胞に発現しており、脳神経系での機能以外で免疫系を含めた様々な細胞の運動や形態変化などに係わることが知られている。本研究で明らかになった Sema4D-Plexin-B1 による R-RasGAP 活性を介したインテグリン活性の抑制での細胞運動の制御機構の解明は、脳神経系や免疫系を含めた様々な組織や細胞でのセマフォリンの生理機能の発現の共通の普遍的な分子機構の解明にも大きな寄与を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19年1月25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。