

氏 名	いし かわ ゆき お 石 川 幸 雄
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)
学位記番号	生 博 第 73 号
学位授与の日付	平 成 18 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	脳における Rho ファミリー G 蛋白質 Rnd1 の神経回路形成における役割

論文調査委員	(主 査) 教 授 根 岸 学 教 授 竹 市 雅 俊 教 授 上 村 匡
--------	--

論 文 内 容 の 要 旨

低分子量 G 蛋白質 Rho ファミリーは、細胞骨格の制御を通して細胞運動、細胞分裂や形態形成など様々な細胞機能の調節を行う極めて重要な分子である。神経細胞は極めて特異な極性を示す細胞で、神経軸索を伸展し、標的細胞に接着することにより複雑な神経回路を形成し、高次脳機能の発現を可能にしている。近年、この神経軸索の伸展に、神経細胞内で Rho ファミリー G 蛋白質が深く関わっていることが示された。Rho ファミリーの中で、RhoA, Rac1, Cdc42 の機能はよく研究され、RhoA は神経突起の形成抑制、突起の退縮を引き起こし、Rac1 と Cdc42 は神経突起の伸展に関わることがよく知られている。Rho ファミリーでは今までに20種類が存在することが明らかにされているが、上記の3種類以外の Rho ファミリーについて、その生理機能はあまり明らかではない。Rho ファミリーの中で、Rnd サブファミリーは新たに見いだされたグループであり、常時活性型で極めてユニークな G 蛋白質であり、特に Rnd1 は脳・神経系に主に発現していることがわかっている。また、Rnd1 の下流のエフェクターについては Socius や p190RhoGAP に結合し、RhoA の活性を抑制することがよく知られている。しかし、Rnd1 の脳・神経系における役割は全く不明であった。

Rnd1 の脳・神経系における発現を調べた結果、Rnd1 はシナプス形成の盛んな生後初期に高発現し、海馬を含む神経細胞に強く発現していた。Rnd1 の神経機能を明らかにするため、海馬初代培養神経細胞に Rnd1 を過剰発現させると、樹状突起スパインの伸長が促進された。また、antisense oligonucleotide により内在性 Rnd1 を抑制すると、スパインヘッドを持たない微小突起の割合が増加し、その長さは短くなり、スパインの密度とスパインヘッドの幅は小さくなった。これらの結果は、Rnd1 が発達段階におけるシナプス形成期にスパイン形成に重要な役割を果たしていることを示唆している。

さらに、Rnd1 の樹状突起形成における役割を調べた。海馬初代培養神経細胞に Rnd1 を過剰発現させると、樹状突起の伸長と分枝形成が促進されたが、この促進効果は常時活性型 RhoA により抑制された。一方、Rnd1 特異的な siRNA により内在性 Rnd1 の発現を抑制すると、神経活動依存的な樹状突起の発達が阻害された。この阻害効果は Rho-kinase の阻害により解除された。以上のことから、Rnd1 は活動依存的に起こる樹状突起の発達において、RhoA の活性を抑制することにより、その発達を制御していることが強く示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、Rho ファミリー G 蛋白質の中で、脳・神経系に発現していること以外にはあまりその機能が不明であった Rnd1 の脳・神経系における発現部位を明らかにすると共に、その神経機能を明らかにした研究である。

Rho ファミリー G 蛋白質は様々なエフェクターを介してアクチンやマイクロチューブルの細胞骨格系の再構築を引き起こして細胞の形態を調節している。Rnd1 は RhoA の活性を抑制する。本研究により、Rnd1 は脳・神経系において、海馬や大脳皮質などの神経細胞に発現し、また、スパイン形成期に強く発現していることを見いだした。そして、Rnd1 は海馬初代培養神経細胞のスパイン形成に加えて活動依存的な樹状突起の発達に RhoA の活性を抑制することにより重要な役割

を果たしていることを強く示唆した。本研究は神経細胞のスパイン形成や樹状突起発達における Rho ファミリー G 蛋白質, Rnd1 の役割を明らかにした研究であり, 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18年1月23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。