

アハメド, ギヤスディン 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Draxin inhibits olfactory bulb and cortical axonal outgrowth through the netrin receptor DCC
(ドラキシンは嗅球と大脳皮質からの軸索成長をネトリン受容体であるDCCを介して阻害する)

ドラキシンは、神経分化学教室において単離された新規の神経軸索反発因子であり、前脳交連の発生に必須であること、多種の神経軸索の反発を誘導することが証明されている。申請者は、まずドラキシンを強く発現する大脳皮質と中隔野の間に形成される嗅球軸索におけるドラキシンの役割について解析した。胎生期において、嗅球からの軸索は終脳の側方嗅覚経路(lateral olfactory tract: LOT)を通して投射する。LOTのニューロンにドラキシン自体は発現していないが、ドラキシン結合能を認めたため、受容体が存在する可能性が示唆された。さらにドラキシンは嗅球からの軸索伸張を *in vitro* で阻害した。しかしドラキシン欠失マウスでは、軽度のLOT軸索束形成不全(defasciculation)が見られたものの、LOTの発生自体に大きな障害は認められず、複数因子の機能重複が示唆された。申請者は次に、ドラキシン受容体の探索を行った。候補因子を過剰発現する細胞へのドラキシン結合能を測定することにより、軸索誘引因子ネトリンの受容体DCCがドラキシンの受容体であることを見いだした。ドラキシンはDCCと1nM以下のKd値で結合し、その結合領域はネトリンとは異なっていた。DCCを欠損する大脳皮質及び嗅球軸索のドラキシンに対する結合能は顕著に減弱しており、ドラキシンによる軸索伸張阻害も軽減していた。これらの結果から、DCCがドラキシンの機能的受容体であることを証明した。

審査の過程においては、ドラキシン欠失マウスにおけるLOTの軸索束形成不全の発症機序、ネトリン等のLOT発生への関与、ネトリンとドラキシンのDCCに対する競合の有無、DCCの細胞内局在変化、Unc5などDCC以外の受容体の関与の可能性、受容体の組み合わせによる軸索誘引から反発への転換の機序、受容体以降のシグナル伝達機構、ネトリンとドラキシンの欠失マウスの症状の違い、欠失マウス交配による遺伝学的証明、等について多くの質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本研究は、軸索反発因子ドラキシンの嗅球軸索発生における機能解析、及び受容体の単離と解析であり、特に後者はこの因子の作用機序解明、さらには脳の高次構造構築の理解に大きく貢献するものである。よって学位の授与に値すると判断した。

審査委員長 腎臓発生学担当教授

西中下隆一

審査結果

学位申請者名：アハメド, ギヤスディン

分野名またはコース名： 神経分化学

学位論文題名：

Draxin inhibits olfactory bulb and cortical axonal outgrowth through the netr in receptor DCC

(ドラキシンは嗅球と大脳皮質からの軸索成長をネトリン受容体であるDCCを介して阻害する)

指 導： 田中 英明 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成22年 9月 30日

審査委員長 腎臓発生学担当教授

西中村 隆一

審査委員 脳発生学担当教授

嶋村 健児

審査委員 細胞情報薬理学担当教授

中西 宏之

審査委員 脳回路構造学担当准教授

竹林 浩秀