

審査の結果の要旨

氏名 本間 典子

本研究は、高等動物の初期神経発生過程において重要な役割をはたしていると考えられる、神経細胞の主枝優先伸長のメカニズムを明らかにするため、キネンシンスーパーファミリープロテイン2Aの遺伝子欠損マウスを作製し、その解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

- 1、 KIF2A 遺伝子欠損マウスは、生後一日で全て死亡し、その脳は、層構造の乱れや神経核の位地異常などの重篤な異常を示していた。一定期間に分裂した神経細胞を標識する実験を通して、これらの異常は、細胞移動の遅れによるものであることが示唆された。
- 2、 さらに、 KIF2A の細胞内での働きを明らかにするため、遺伝子欠損マウスの脳から海馬の神経細胞を取り出して初代培養したところ、通常主枝のみが優先して伸長する軸索から、多くの側枝が伸長していた。また、主枝の単位長さ当たりの側枝の数と長さを野生型のそれらと比較したところ、数に大きな差は無く、長さに明らかな変化が見られた。このことは、 KIF2A が神経細胞において、側枝の数ではなくむしろ長さの調節に重要であることを示唆している。実際、定期的に海馬の培養神経細胞の発達を観察したところ、野生型では側枝が生じても短く保たれるのに対し、 KIF2A 遺伝子欠損神経細胞は、一度生じた側枝は伸長を続ける傾向にあることが観察された。

3、最後に、KIF2A の突起伸長調節の分子メカニズムを明らかにするため、まず、KIF2A をバキュロウイルスを用いて発現させて精製し、その生化学的性質を解析した。KIF2A は、ATP 依存性に微小管を脱重合することが明らかになった。KIF2A が成長円錐に多く発現していることから、アデノウイルスベクターを用いて GAP-tubulin を神経細胞に発現させ、成長円錐内の微小管の脱重合能の解析を行った。KIF2 遺伝子を欠損した細胞の成長円錐では、微小管の脱重合速度が低下していた。これらの結果から、KIF2A が成長円錐において、微小管を脱重合し、伸長すべきでない側枝の伸長を抑制していることが示唆された。

以上、本論文は、キネシンスーパーファミリープロテイン 2 A (KIF2A) の遺伝子欠損マウスの解析を通して、KIF2A が、神経系の形態形成とりわけ軸索突起形成において、側枝抑制の働きをすることを明らかにした。KIF2A 遺伝子欠損マウスでは成長円錐内の微小管代謝回転のバランスがくずれ、側枝の伸長抑制が解かれるため、神経突起、特に側枝の伸長が著しく増大すると考えられた。本研究は、これまで未知に等しかった、主枝優先的な突起伸長のメカニズムと、個体における神経軸索の側枝抑制の重要性を示したものであり、神経のネットワーク形成の調節機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。