

審査の結果の要旨

氏名 岩井 玲奈

本研究は、精緻な神経回路形成の分子メカニズム解明に向けて、網膜から視床の背側外側膝状体(LGN)へと至る視覚神経系を用いて候補遺伝子の単離を行った。特に、LGNのX,Y,W細胞個性決定の候補分子や、眼特異的軸索投射形成におけるLGN分化進行の重要性の解析に必要な候補分子を得るため、視覚神経系の発達した食肉哺乳動物フェレットLGNにおいて時間、空間特異的に発現する遺伝子の解析を行い、以下の結果を得た。

- 1-0. 1-1. 従来明らかでなかったLGNにおけるX,Y,W細胞の個性決定の候補分子を単離するために、フェレットLGN内で空間特異的に発現する遺伝子を探索した。その結果、X細胞に対応した空間分布を示す遺伝子として転写因子FoxP2を見出した。
- 2-0. 1-2. フェレットLGNにおけるFoxP2陽性細胞の分子のおよび形態的解析から、FoxP2はX細胞に選択的に発現していることを見出した。また、サルLGNにおいてもFoxP2はP細胞層(フェレットLGNのX細胞に相当)に選択的に発現していることを見出した。LGNのX細胞選択的に発現する分子の報告は、本研究のFoxP2が初めてである。また、LGN細胞種に選択的な発現を示す分子の中で、転写因子の同定は本研究が初めての報告である。
- 3-0. 1-3. 発達過程のフェレットLGNにおけるFoxP2発現を検討した結果、FoxP2はX細胞の機能的分化時期よりも早期に発現が始まっていた。これらの結果に加えてFoxP2は細胞分化制御機能を持つ転写因子であることから、FoxP2がLGNのX細胞分化決定因子である可能性があるとして今後の検討課題に提起している。
- 4-0. 2-1. 従来解析手法がなく未検討課題であった「網膜自発発火阻害による眼特異的軸索投射の抑制には、LGN分化過程の進行阻害が関与している」との可能性を検討するために、LGN分化過程の検出マーカーとしてフェレットLGN内で時間特異的に発現が変化する遺伝子を探索した。その結果、PCP4, TCF7L2 および Lhx9 を単離し、これらの発現量の経時的变化がマウスLGNにも共通であることを見出した。
- 5-0. 2-2. PCP4, TCF7L2 および Lhx9 の発現量の変化を指標に用いて、眼特異的軸索投射を阻害する epibatidine, clorgyline 投与がLGN分化過程の進行を阻害するか検討した。

いずれの薬剤投与においても眼特異的軸索投射は阻害されたが *PCP4*, *TCF7L2* および *Lhx9* の発現量変化は影響を受けないことを見出した。これらの結果から、*epibatidine*, *clorgyline* 投与においても LGN 分化が完全に停止している可能性は低く、従って眼特異的軸索投射の阻害効果は、LGN 分化過程の停止による二次的結果である可能性は低いことが示唆された。

以上、本論文は網膜—LGN 間神経回路形成メカニズム解析において、フェレット LGN に時間特異的および空間特異的に発現する遺伝子解析を行い、続いてサルおよびマウスを組合わせた解析から「X 細胞選択的に発現する転写因子 FoxP2」と「眼特異的軸索分離時期の LGN 分化段階の指標に利用できる *PCP4*, *TCF7L2*, *Lhx9* の同定」を示した。本研究は、これまで神経回路形成メカニズムの代表的モデル系に用いられている網膜—LGN 間神経回路の形成分子メカニズム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。