

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	視神経軸索投射におけるGogo受容体タンパク質の二面的機能のグリアによる制御機構
Title(English)	
著者(和文)	武智広樹
Author(English)	Hiroki Takechi
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12063号, 授与年月日:2021年9月24日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 崇之,田中 幹子,廣田 順二,本郷 裕一,増田 真二
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12063号, Conferred date:2021/9/24, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

(論文博士)
(Dissertation Doctorate)

論 文 要 旨

(和文2000字程度)

Dissertation Summary (approx. 2000 characters in Japanese)

報告番号 For administrative use only	乙 第	号	氏 名	武智 広樹
			Name	
<p>脳構造形成において、神経軸索は層・柱（カラム）状構造の神経節を形成する。各層は、特定のニューロンの接続により構成されており、情報の伝達を可能としている。層は水平軸に沿って区切った単位だが、神経は層に対して垂直に、カラム単位にもグループ化されている。このような層・カラム特異的な接続相手となる神経（シナプスパートナー）への軸索伸長は、脳の複雑なnetworkを確立する上で重要なステップである。本研究室では、このような層・カラム構造形成の分子メカニズム解明に、有効なモデルとしてショウジョウバエ視神経系を用いて解析を行ってきた。視神経中枢の第二節（Medulla：メダラ）に存在するカラムは100近くの神経によって形成されるが、中でも視神経R8細胞は初期段階にカラム上に整列するよう軸索を投射し、このカラム構造形成において特に重要な神経であることが示唆されている。このR8軸索投射は、発生過程において段階的に進んでいく。① Medulla表層において一つの個眼由来のR8軸索が一つのカラムへと一対一対応で投射 ② R8軸索-軸索間の距離を等間隔に保ちながら、Medulla表層で一時的停滞 ③ R8成長円錐からFilopodia（糸状仮足：フィロポディア）がMedulla深層へと伸長し、最終的なターゲットとなるM3層へと軸索を投射する。R8をはじめとした軸索の層特異的な軸索投射に関しては、長年に渡る研究から明らかになってきたことも多い一方で、カラム特異的な軸索投射に関してはほとんど明らかになっていない。</p> <p>このようなR8軸索の層・カラム特異的な投射を制御する分子機能解明を目的として、一回膜貫通型受容体タンパク質Golden goal (Gogo) と七回膜貫通型カドヘリンタンパク質Flamingo (Fmi) に着目した。これらのタンパク質は細胞内でcis結合することによりR8軸索の正確な投射に機能していることが当研究室の先行研究から示されている。</p> <p>始めに、Gogo、FmiのR8視細胞特異的な発現パターンを確認したところ、Fmiは発生過程を通してR8成長円錐において局在し続けている一方で、Gogoは発生過程のStep 1、Step 2でのみR8成長円錐に局在しており、実際にM3層へと軸索を伸長するStep 3では発現が見られなかった。そこで、R8細胞特異的にGogo、Fmiのノックアウト、過剰発現を行うことで、これらの膜タンパクの機能解析をR8軸索投射の各Stepに切り分けて行った。その結果、Step 1において、R8においてGogoはFmiとcisで結合することで、カラム上への正確なR8軸索投射に協調的に機能していることが示唆された。さらに、このとき、R8軸索上のGogo-Fmiがカラムの中心に局在しているグリア細胞上で局在しているFmiを標的として認識することで、R8はカラムの中心を囲うような成長円錐を形成していることが明らかとなった。一方で、Step 2において、GogoはFmiのFilopodia伸長機能を阻害するように拮抗的に機能していることが明らかとなった。このGogoのStep 1、Step 2におけるそれぞれの表現型は独立しておりGogoの機能的な二面性が強く示唆された。その後、次第に拮抗的に作用していたGogoの発現が遺伝子レベルで低下する。これにより、Step 3においてはFmiが独立して機能することが可能となり、Filopodiaの層特異的な伸長を誘導していることが示唆された。このようにGogoは機能的二面性を有することで、軸索-カラム及び軸索-軸索間の相互作用を制御し、R8軸索間が適切な間隔を維持しカラムに投射するのを可能としていると考えられる。</p> <p>さらに、このようなGogoの機能的二面性がGogoの細胞内ドメインのリン酸化によって引き起こされていることが明らかとなった。Step 1において、Gogoは脱リン酸化状態でFmiと協調的に機能する。その後、GogoはSurface & Cortexグリア細胞由来のインスリンシグナルを介して次第にリン酸化されていることが示唆された。これにより機能が切り替わり、Step 2において、リン酸化されたGogoはactin-cappingタンパク質Htsを活性化させることで、FmiのFilopodia伸長機能に対して拮抗的に機能していると考えられる。このようにGogoがFmiに対して協調的にカラムの認識に機能、拮抗的にFilopodiaの伸長抑制に機能することで、R8軸索同士は互いに癒着することなく、Medulla表層において適当な間隔を保ち整列し軸索-カラム間における一対一対応を可能としている。Gogoという一つの分子が一人二役の機能を果たすことによって、限られた遺伝子を有効的に活用し、神経回路形成のような複雑な生体活動を可能としていることが示唆された。</p>				

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note: Dissertation summaries must be written in either of the following formats: (A) both in Japanese (approx. 2000 characters) and in English (approx. 300 words), or (B) in English (approx. 800 words).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Important: Dissertation summaries will be published online on the Tokyo Tech Research Repository (T2R2). Do not include information treated as confidential under certain circumstances.