

学位論文内容の要旨

学位申請者	橋本 恵 【ライフサイエンス専攻 平成27年度生】	要 旨
論文題目	Roles of vitronectin in central nervous system (中枢神経系におけるビトロネクチンの機能)	<p>細胞外マトリックス分子は、細胞外に存在し多細胞動物を物理的に支えている存在である。さらに、それだけに留まらず細胞の動態や細胞外マトリックスの構築・分解を制御する現象を担っている。特に中枢神経系では、神経細胞や軸索が空間的に精緻に配置されることがその機能発現には必須であるが、その中枢神経系の形成や損傷修復がどのように制御されているかは、いまだに十分には明らかにされていない。</p> <p>本研究では、細胞外マトリックス分子の一つであるビトロネクチン (VN) に着目した。VNは、細胞外マトリックスのみならず血漿成分としても生体内に存在している。VNは、発生時において脳および肝臓での発現が顕著であることがこれまでの海外での研究により明らかにされているが、その機能は十分には明らかにされていなかった。その機能を解析するため、VN遺伝子を欠損しているVNノックアウトマウスを用い中枢神経系でのVNの機能を明らかにした。</p> <p>第1部では、小脳形成時の顆粒前駆細胞の増殖分化へのVNの作用を解析した。生後8日目の小脳組織切片での外顆粒層においてVN欠損が顆粒前駆細胞の増殖している細胞数に影響を与えないにもかかわらず、初期分化の細胞数の増大、最終分化の細胞数の減少が観察された。さらに、VNノックアウトマウスからの小脳顆粒前駆細胞の初代培養系においても同様の結果が得られ、VNが初期分化促進に働いていることを明らかにした。</p> <p>第2部では、大脳皮質に対する穿刺脳損傷の修復の系で、VN欠損の影響を解析した。まず、損傷部位での血液の漏出がVN欠損により増大することを見出した。この原因を明らかにするために、血液凝固系の線溶系を活性化するtPAやuPAの発現を見たところ、VN欠損により増大することを見出し、さらに、tPAやuPAの阻害因子であるPAI-1の活性がVN欠損により増大することを見出した。以上の結果からVNが血液凝固成分に対する線溶系を制御していることを明らかにした。</p> <p>本研究では、VNが小脳形成時において、顆粒前駆細胞の初期分化促進に働くことを明らかにしたことで、小脳形成時の総形成の仕組みの一端が明らかにされた。さらに、初期分化時に起こる突起形成へのVNの関与が示唆され、さらなる研究へ貢献する結果となった。また、第2部で明らかにした穿刺脳損傷へのVNの寄与が、血液凝固成分への線溶に影響を与えることが見いだされた。今後、VNが損傷修復時の炎症やアストロサイトへの作用はまだ明らかになっておらず、今後の発展が期待される。本研究の与えるインパクトは、神経性物学に留まらず、細胞分化や損傷修復を含んだ自然現象の研究分野に及ぶものと思われる。</p>
審査委員	(主査) 教授 最上 善広	
	准教授 宮本 泰則	
	教授 小川 温子	
	教授 小林 哲幸	
	教授 相川 京子	

