

学位論文内容の要旨

		要 旨
学位申請者	萩原（菅原）京加 【ライフサイエンス専攻 2016年度生】	
論文題目	マウス神経発生におけるビトロネクチンの役割 ～神経幹細胞分裂と細胞周期脱出、神経突起形成に着目して～	脊椎動物の神経発生時において、神経管内の神経幹細胞から神経前駆細胞を経て神経細胞が形成されていく。この神経細胞は神経突起を形成し、神経回路を形成していく。これらの過程は、様々な細胞内外の因子により制御されているが、申請者の菅原は、その中でも細胞を取り巻いている細胞外マトリックス分子のひとつであり、神経発生時に高発現しているビトロネクチン（Vtn）に着目した。
審査委員	(主 査) 教授 小林 哲幸	第一章において、神経発生を概説したのち、神経発生過程のうち、神経分化や軸索伸長へのVtnの寄与に関する知見を体系的にまとめている。その上でいまだ明らかではない、神経幹細胞の増殖への影響や神経前駆細胞の突起形成におけるVtnの寄与解明が本研究の目的であることを示している。
	(副 査) 准教授 宮本 泰則	第二章では、神経幹細胞の増殖へのVtnの寄与を明らかにするため、中脳腹側におけるドーパミン神経形成を担う神経幹細胞の増殖についてVtnノックアウトマウスを用いて解析した。その結果、Vtnの欠損により、神経幹細胞の非対称分裂が促進されることを見出した。
	(副 査) 教授 最上 善広	第三章では、神経前駆細胞のモデルとして神経芽腫細胞株Neuro2a細胞に着目して、レチノイン酸（RA）誘導性の突起形態変化（多極性→双極性遷移）へのVtnの効果を解析した。Vtnが多極性のNeuro2a細胞の一部の先端、並びに双極性の2本の突起先端に局在しており、Vtnによる突起形態変化が示唆された。加えて、Vtn抗体阻害の実験によりVtnによる多極性→双極性遷移の誘導促進を明らかにした。この突起形態遷移は、細胞周期脱出と相関して観察され、さらにVtnによる突起形態遷移は、β5インテグリンのノックダウンや極性関連因子Par6ドミナントネガティブ変異体により抑制された。
	(審査委員) 教授 由良 敬	第四章では、Vtnの突起伸長への効果について、RA誘導性のNeuro2a突起形成の系を用いて解析した。その結果、Vtnによる突起伸長促進が観察され、その突起伸長がβ3及びβ5インテグリンのノックダウンにより抑制された。
	(審査委員) 助教 毛内 拓	以上から、本論文では、Vtnが神経発生において、1) 神経幹細胞における対称分裂促進、非対称分裂抑制を引き起こすこと、2) 神経前駆細胞の細胞周期脱出を促進させ、それに伴い突起形態遷移促進を引き起こし、この突起形態遷移は、αvβ5インテグリンを介していること、3) 神経前駆細胞の突起伸長を惹起し、この促進はαvβ5インテグリンを介していること、を明らかにした。これらのVtnによる作用は一見矛盾するよう思われるが、受容体の違いなどにより細胞への作用が異なることが推察され、Vtnの突起形態変化誘導の分子機構を含めて今後の解明が望まれる。本研究の与えるインパクトは、基礎的な神経生物学に留まらず、軸索再生などの再生医療分野にも及ぶことが期待される。