

## マームード ホセイン氏の学位論文審査要旨

### 論文題目

Study of draxin and Tsukushi function in brain development and injury  
(脳発生と障害における draxin と Tsukushi の果たす機能解析)

発生過程の神経細胞は離れた部位に互いに独立に発生分化するため、神経回路網形成には軸索を正しい標的細胞まで伸展させる必要があり、軸索ガイダンス因子により軸索成長方向が制御されている。神経分化学教室で発見された2つの分泌型タンパク、draxin と Tsukushi (TSK)、それぞれの遺伝子欠損マウスでは大脳の交連線維形成に異常が観察される。すなわち draxin(-/-)では、脳梁、海馬交連、前交連が欠失し、TSK(-/-)では脳梁、前交連の形成異常が観察されてきた。

本研究では、前脳での交連線維形成における draxin と TSK の意義をさらに解析するため、TSK と draxin のダブルヘテロマウス、ダブルホモマウスを作成し、また TSK タンパクの機能解析を行った。これらのダブルヘテロマウス、ダブルホモマウスは、脳梁と前交連の線維形成において、それぞれの単一変異よりも強い阻害効果を示した。このことから、両分子間には何らかの遺伝子相互作用が存在する可能性が考えられた。また TSK は、anterior olfactory nucleus や大脳皮質から得た培養神経細胞に直接結合して神経突起成長阻害作用を持つ新たな軸索ガイダンス分子であることを見出した。さらに TSK と draxin の培養神経細胞に対する作用効果は、加算的であり、生体内での所見を支持した。

draxin の受容体として netrin 受容体として知られる DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma) が同定されていたが、DCC 単独では draxin 受容体としては機能せず、DCC に会合する共受容体が想定されるため、候補分子をプロテオミクス解析により同定した。さらに、脳虚血モデルマウスでは、生体でのニューロン新生が観察される海馬歯状回と側脳室周囲での draxin 発現が亢進することから、draxin は軸索ガイダンスとは異なる機能を持つことが示唆された。

審査において、draxin と TSK を交連線維形成解析の中心に据える意義、マウスの strain background が及ぼす影響、neurogenesis における TSK と draxin の相互作用の機序について、行動と生殖への影響、同じ遺伝子構成でも表現型(欠損の重症度)に差が出る理由、反発作用に関する証拠、他の表現系の有無、脳室拡大の理由、交連線維形成異常の原因について、交連線維以外の神経線維に対する結合特異性、他の神経路の異常の可能性、神経突起伸張阻害の定量方法や表現型分類方法についてなど、さまざまな観点から質疑が行われたが、申請者からは、おおむね適切な回答と考察が得られた。

本論文は、大脳半球間交連線維形成における draxin と TSK の作用と意義について、従来の所見をさらに深める成果をもたらしたものであり、生命科学の学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長

形態構築学担当教授

福田孝一