

氏名(本籍)	だてき 伊達木	みのり 穰(長崎県)
学位の種類	博士(農学)	
学位記番号	博甲第3360号	
学位授与年月日	平成16年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
審査研究科	農学研究科	
学位論文題目	<b>Functional analysis of the mouse neurochondrin gene</b> (マウスニューロコンドリリン遺伝子の機能解析)	
主査	筑波大学教授	農学博士 深水昭吉
副査	筑波大学教授	理学博士 藤村達人
副査	筑波大学教授	農学博士 馬場忠
副査	筑波大学教授	農学博士 小林達彦

### 論文の内容の要旨

ニューロコンドリリン遺伝子は神経、骨、および軟骨組織に発現する遺伝子で、シナプスの可塑性、神経突起の伸展、軟骨細胞の分化等に関与することが示唆されている。また、ニューロコンドリリン遺伝子ホモ欠損マウスの解析から、着床、三胚葉形成と言った極初期の発生イベントに必須の遺伝子である事が明らかにされている。ヘテロ欠損マウスにおいては極一部の個体に軟骨細胞分化の異常が見られるものの、その大半は異常が見られず、特に発生過程および成体の神経系における機能を示唆する結果は得られていない。

本研究においては、第一に、ニューロコンドリリン遺伝子の構造を明らかにし、その遺伝子発現を制御するプロモーターおよび制御領域を同定する事を目的とし解析を行った。その結果、転写開始点を決定し、7つのエクソンからなる遺伝子構造を明らかにした。また転写開始点近傍の領域から202 bpのプロモーター領域およびそれらの活性を細胞種特異的に調節する制御領域とを決定した。検索の結果、この制御領域には特にGATAファミリーの転写因子の結合サイトと予想される領域が複数同定された。

さらに本研究ではニューロコンドリリン遺伝子の神経組織における機能を *in vivo* の系にて明らかにする事を目的として、Cre-loxP システムを利用した組織特異的な遺伝子欠損マウスの作成、および解析を行った。組織特異的ニューロコンドリリン遺伝子欠損マウスはホモノックアウトマウスが致死となるステージを超え、正常に出生、成長する。組織特異的遺伝子欠損マウスの神経突起(軸索、樹状突起)の形成に顕著な異常は見られず、これらのイベントにニューロコンドリリン遺伝子が必須の要素ではない事が明らかになった。

ニューロコンドリリン遺伝子がシナプス可塑性に関与する事が示唆されていた事から、作成した遺伝子欠損マウスに学習障害が見られるか否かをモリスの水迷路により検討した。その結果、遺伝子欠損マウスは、野生型マウスに比較し空間学習の能力に異常がある事が明らかになった。

### 審査の結果の要旨

ニューロコンドリリン遺伝子の神経組織における機能はノックアウトマウスが胎生致死であることから動物個体を用いた系では検討する事ができなかった。本研究ではニューロコンドリリン遺伝子の神経組織における

機能を Cre-loxP システムを利用し in vivo の系にてはじめて明らかにしており画期的なものと言える。結果、ニューロコンドリン遺伝子が発生過程での神経突起の伸展に必須の要素ではない事を明らかにしている。また、学習課題の実験からニューロコンドリン遺伝子が空間学習に重要である事を明らかにしている。以上の点が今回明らかにされた主な点であるが、これらの現象に関する分子レベルの解析までは研究が到達しておらず、今後に課題も残されている。しかし、研究自体は非常に注意深く行われており、十分な信頼性を有していると判断でき、当該研究分野の発展に十分な貢献をしたと判断できる。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。