

氏名(本籍)	た　　ま　　る　　ふ　　み　　の　　ぶ 田　丸　文　信(石　川　県)
学位の種類	博　士(理　学)
学位記番号	博　乙　第　1772　号
学位授与年月日	平成13年11月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	生物化学研究科
学位論文題目	Functional Differentiation of Retinal Neurons from Multipotent Marginal Progenitor Cells in Sliced Retina of Adult Goldfish, <i>Carassius auratus</i> (成体金魚網膜の周辺部にある多能性未分化細胞から網膜神経細胞への機能分化)
主査	筑波大学教授 理学博士 齋藤建彦
副査	筑波大学教授 理学博士 白岩善博
副査	筑波大学助教授 医学博士 中谷敬
副査	都立科学技術大学教授 理学博士 山田雅弘

論 文 の 内 容 の 要 旨

一般に脊椎動物の網膜は、傷害を受けるともはや再生しないとされている。ところが、成熟した金魚の網膜の周辺部には増殖性の細胞(未分化細胞)があり、分裂・増殖を繰り返しつつ、新たな神経細胞を常に供給している。このため、網膜に傷害を受けても修復再生が可能である。

本研究は、この金魚網膜の生きたスライス標本を作製し、網膜周辺部にある未分化細胞が神経細胞へと機能分化する過程でどのような形態的ならびに生理的变化が起こるかについてホールセル・パッチクランプ法と細胞内染色法を用いて明らかにすることを目的とした。網膜神経組織を構成する神経細胞のうち、本研究では特に神経節細胞の機能分化に注目している。神経節細胞は網膜内で処理した光情報を最終的に活動電位の頻度として脳へ送る細胞である。この細胞の機能分化は、電位依存性ナトリウムチャネルの発現と神経軸索の発達によって評価することができる。

網膜周辺領域を含むスライス標本を作製し、増殖性の未分化細胞集団、それに隣接した領域の細胞、そして成熟した領域にある神経細胞に対してホールセル・パッチクランプ法と細胞内染色法を適用した。その結果、未分化細胞は、1) 紡錘状の細長い形態をしていること、2) 電位依存性ナトリウムチャネルの発現が見られないこと、そして、3) 細胞同士が相互にギャップ結合でつながっていること等が明らかになった。一方、未分化細胞集団に接し、網膜の硝子体に面した細胞は、1) 丸い形態をしていること、2) 神経様軸索の発達が見られること、3) 成熟領域の神経細胞と同様な電位依存性ナトリウムチャネルの発現がみられること、そして、4) 隣接する細胞との間にはギャップ結合が見られないこと等が明らかになった。以上の結果は、紡錘状の形態をした未分化細胞の集団はギャップ結合を介して未分化を維持するための分子を共有しているが、ギャップ結合が切れることにより生じた細胞は周囲の環境因子の影響を受け、神経細胞への機能分化が始まることを示唆している。

審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、脳神経系は発生過程で如何に形成されるか、また、脳神経系は再生可能かという問題について、注目されている。本研究は、成体金魚の網膜周辺部に未分化細胞が存在し、これが網膜の修復・再生に寄与しているこ

とに注目し、未分化細胞から神経細胞が機能分化してくる過程を、生理学と形態学の両面から解析した。その結果、未分化細胞から神経細胞への機能分化に細胞間のギャップ結合を介した制御機構が存在する可能性を示唆した。このことは、今後、より高次の脳神経系の発生・再生のメカニズムの解明に役立つことが期待できる。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。