

氏名(本籍)	おお い はな こ 大井華子(奈良県)		
学位の種類	博士(理学)		
学位記番号	博甲第3294号		
学位授与年月日	平成16年2月29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	生物科学研究科		
学位論文題目	<b>A Decay of Gap Junctions between Neuronal Progenitor Cells and Ganglion Cell Differentiation during Retinal Regeneration of Adult Newt (<i>Cynops pyrrhogaster</i>)</b> (成体イモリの網膜再生過程における神経前駆細胞間のギャップ結合の減少と神経節細胞の分化)		
主査	筑波大学教授	理学博士	斎藤建彦
副査	筑波大学教授	理学博士	神崎亮平
副査	筑波大学教授	農学博士	田仲可昌
副査	東京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

脊椎動物の網膜神経組織は、発生学的には間脳に由来し、大脳皮質に匹敵する層状構造を持っていることから、脳のモデルとして解析が進んでいる。一方、ヒトを含む多くの脊椎動物の脳神経系は、その胚発生の時期を除いて一度障害を受けるともはや再生が困難であると信じられている。ところが、有尾両生類の1種のアカハライモリでは、成体の網膜神経組織が障害を受けても、残った網膜色素上皮細胞を起源として網膜を再生することが出来る。

脊椎動物の網膜神経組織は、基本的には5種類の神経細胞(視細胞、水平細胞、双極細胞、アマクリン細胞、神経節細胞)により構成されている。著者は、これらの細胞の内、網膜の発生・再生過程で最初に分化して行くことが知られており、また外界の光情報をインパルス列に変換し、視神経を介して脳へ情報を送る神経節細胞に注目し、この細胞の再生過程における機能分化を生理学的・形態学的に解析することを試みた。

著者は、先ず再生初期の網膜を構成している増殖性の神経前駆細胞は、紡錘形をしており、神経細胞に特異的な機能分子として知られている伝達物質受容体(グルタミン酸受容体、GABA受容体、他)や電位依存性ナトリウムチャンネルを発現していないことをホールセル・パッチクランプ法により明らかにした。さらに、神経前駆細胞内に電流や小さな分子量(1キログルトン以下)の色素を注入すると、それらは周囲の細胞へ拡散することから、神経前駆細胞間はギャップ結合を介して相互に連絡していることを示した。一方、神経前駆細胞間のギャップ結合は、神経節細胞の機能分化の開始、いわゆる、伝達物質受容体や電位依存性ナトリウムチャンネルの発現、に伴って消失することから、神経前駆細胞間のギャップ結合を介した細胞間相互作用が神経節細胞への機能分化を制御しているということを示唆する結果を得た。次に著者は、網膜の再生過程における神経節細胞の機能分子の発達過程を調べた結果、シナプス形成より前に電位依存性ナトリウムチャンネルが発現し、その直後に non-NMDA 型グルタミン受容体、GABA 受容体、そしてグリシン受容体が発現すること、またシナプス形成時期に NMDA 型受容体の発現がみられることが明らかになった。これらの結果は、発生過程における神経節細胞の機能分子の発現・発達様式と類似していた。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、再生可能な成体イモリの網膜神経組織を用いて、神経節細胞の機能分化の過程を生理学的・形態学的に解析した。その結果、神経前駆細胞から神経節細胞への機能分化にギャップ結合を介した細胞間相互作用が制御因子になっていることを示唆する新たな知見を得た。また、神経節細胞の再生過程における各種機能分子の発現・発達様式が、発生過程のものと類似していることは、網膜神経組織の再生過程は発生過程の分子メカニズムを共有していることを強く示唆している。これらの結果は、再生困難と言われている高次脳神経組織の再生研究のための基礎資料を提供したという点で高く評価できる。

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。