

博士論文要旨

論文題名：神経系における細胞骨格関連タンパク質
エズリンの機能に関する研究立命館大学大学院生命科学研究科
生命科学専攻博士課程後期課程ふりがな まつもと ようすけ
氏名 松本 洋亮

中枢神経系を構成する神経細胞は極性を持ち、軸索や樹状突起を伸長させる特徴的な形態を示す細胞である。神経細胞がこのような形態を得る過程では、細胞骨格の再編成を伴うことから、形態形成メカニズムの解明において細胞骨格に関連するタンパク質の機能解析が必要とされている。Ezrin/Radixin/Moesin (ERM) タンパク質ファミリーは、細胞膜とアクチン繊維を架橋する細胞骨格関連タンパク質である。神経細胞ではラディキシンとモエシンが軸索先端にある成長円錐で多く発現する。両者を同時にノックダウンすると神経細胞の形態に異常が引き起こされることから、これまでラディキシンとモエシンが神経細胞で重要な役割を持つと考えられてきた。一方、近年 siRNA による遺伝子干渉やドミナントネガティブ体を用いた実験系から、エズリンが誘導因子による軸索の伸長に関与することも報告されていたが、神経細胞におけるエズリンの機能については未だ不明な点が多い。そこで本研究では神経細胞におけるエズリンの機能に注目し、エズリンノックダウン ($Vil2^{kd/kd}$) マウスを用いた *in vitro* および *in vivo* 解析を行った。

$Vil2^{kd/kd}$ マウス胎仔から採取した初代培養大脳皮質神経細胞は、神経突起や軸索の長さに変化を示さなかったものの、神経突起の数が減少していたことから、エズリンが神経突起生成に関与していると考えられた。また神経細胞の形態形成に重要な役割を持つとされている RhoA/ROCK/MLC2 シグナル伝達系が亢進していた。ROCK やミオシン II の阻害剤を処理することにより $Vil2^{kd/kd}$ 神経細胞の神経突起生成異常が回復されたことから、エズリンは RhoA/ROCK/MLC2 シグナル伝達を制御することで、神経突起生成を促すと考えられた。

さらに、成体 (8 週齢) の $Vil2^{kd/kd}$ マウス大脳皮質第 V 層の錐体細胞は、先端樹状突起の長さが短く、基底樹状突起の数も減少しており、*in vitro* 解析から得られた神経突起生成の減少が *in vivo* でも確認された。

また、本研究では空間認知記憶障害を示す病態モデルマウスの海馬で、エズリンの発現が上昇することも見いだした。

以上、著者は神経系におけるエズリンの役割について検討し、主に $Vil2^{kd/kd}$ マウスを用いた *in vitro* および *in vivo* 解析を行うことにより、エズリンが神経突起生成に関連する因子の 1 つであることを見出した。