

マウス舌下神経軸索誘導因子の組織特異的トランスクリプトーム解析と セマフォリンシグナルの組織学的検証

埴 太宥

論文内容の要旨

舌下神経の発生過程において、マウスでは胎生 10.5 日までに舌下神経核より軸索の伸長・移動が始まり、胎生 11.5 日には軸索先端が舌原基の近傍に至る。しかし、この軸索伸長経路の制御機構は明らかでない。本研究では、舌下神経が正確な経路を辿るための外側舌隆起特異的な分子機序があると想定し、マイクロアレイと ROKU 法による組織特異的な発現遺伝子の検出、リアルタイム PCR による遺伝子発現解析と免疫組織学的なタンパク発現解析を行い、以下の結果を得た。

1. ROKU 法を用いたマイクロアレイ解析では、胎生 11.5 日の外側舌隆起で時空間的に特異的な発現変動を示す 3,825 遺伝子が得られ、うち 34 遺伝子が“axon guidance”の遺伝子オントロジー区分に該当した。
2. 抽出された 34 遺伝子の組織特異性ランキングでは、セマフォリン受容体である *Neuropilin 1* (*Nrp1*) と軸索反発因子として働くセマフォリン 3 サブファミリーの *Semaphorin 3d* (*Sema3d*) が上位を占めた。
3. 胎生 10.5 日～18.5 日の舌組織を対象としたリアルタイム PCR では、*Nrp1*、*Sema3d* とともに胎生 11.5 日で顕著な発現ピークを示した。
4. 胎生 11.5 日の免疫組織学的解析では、GAP43 陽性の舌下神経、外側舌隆起側方部の細胞集団、Endomucin 陽性の血管内皮細胞が NRP1 陽性を示した。
5. SEMA3D 陽性シグナルは、組織中で微細な顆粒状を呈し、外側舌隆起上部から側方部にかけて広く分布していたが、舌下神経軸索の進入経路である外側舌隆起下部や神経周囲では少なかった。

論文審査の結果の要旨

本研究は、遺伝子発現の組織特異性に着目した独創的なトランスクリプトーム解析法を考案し、マウス舌下神経発生の分子機序について詳細に検討したものである。その結果、胎生期の外側舌隆起では、軸索反発作用を有する SEMA3D の組織分布によって NRP1 陽性舌下神経の空間的な進入位置が規定されていることを明らかにしている。以上の結果は、舌運動を司る舌下神経の発生機序に新たな知見を提供するものであり、歯学に寄与するところが大きく、博士（歯学）の学位に値するものと審査する。

主査 中原 貴
副査 新井 一仁
副査 春原 正隆

最終試験の結果の要旨

埴 太宥に対する最終試験は、主査 中原 貴 教授、副査 新井 一仁 教授、副査 春原 正隆 教授によって主論文を中心とする諸事項について口頭試問が行われ、優秀な成績で合格した。