

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 蛭子 はるか

本研究では発生過程において視床の内部の視床核群の形成を制御する分子メカニズムの解析を行った。フォークヘッド型転写因子 Foxp2 に着目し、Foxp2 が視床パターン形成および視床皮質投射を制御しているという仮説を立て、下記の結果を得ている。

1. 視床パターン形成時期である胎生 12-14 日齢の視床で Foxp2 は発現強度の勾配を示していた。Foxp2 の発現は視床の後側で最も高く、視床の前側で低かった。視床パターン形成終了後の視床では Foxp2 の発現強度の勾配は失われていた。
2. 視床原基の前側から後側にかけて Foxp2 の発現が強くなっていたことから、Foxp2 の前後軸方向への発現勾配が視床パターン形成を制御するという仮説を設定した。この仮説を検証するために、Foxp2 (R552H) ノックインマウスを入手し、視床パターン形成を分子マーカーの発現で解析した。その結果、Foxp2 (R552H) ノックインマウスで後側の視床核マーカーの陽性領域は減少し、中間の視床核マーカーの陽性領域は拡大していたことから、Foxp2 が視床パターン形成を制御していることが示唆された。
3. Foxp2 (R552H) ノックインマウスで視床核マーカーの発現パターンが変化していたことから、視床核の組織構築も Foxp2 (R552H) ノックインマウスで変化していることを期待し、Nissl 染色を行った。その結果、Foxp2 (R552H) ノックインマウスで視床核間の境界は不明瞭になっており、Foxp2 が視床核の組織構築にも影響していることが示唆された。
4. Foxp2 (R552H) ノックインマウスで中間の視床核マーカーの発現領域が拡大していたことから、中間の視床核が投射する前頭前皮質へ投射する視床領域も Foxp2 (R552H) ノックインマウスで拡大している可能性を期待し、前頭前皮質へ神経トレーサーDiI を注入した。その結果、Foxp2 (R552H) ノックインマウスで前頭前皮質へ投射する視床領域は拡大しており、神経回路レベルでも Foxp2 が視床パターン形成を制御していることが示唆された。

5. Foxp2 (R552H) ノックインマウスで後側の視床核マーカの発現領域が減少していたことから、後側の視床核が投射する一次体性感覚野へ投射する視床領域も Foxp2 (R552H) ノックインマウスで減少している可能性を期待し、一次体性感覚野へ神経トレーサーDiI を注入した。その結果、Foxp2 (R552H) ノックインマウスで一次体性感覚野へ投射する視床領域は減少しており、神経回路レベルでも Foxp2 が視床パターン形成を制御していることが示唆された。
6. Foxp2 (R552H) ノックインマウスには全身の Foxp2 に変異が入っているため、Foxp2 (R552H) ノックインマウスで観察された視床パターンの変化が、視床内の Foxp2 によるものかわからなかった。そこで、子宮内電気穿孔法を利用して視床内で Foxp2 をノックダウンした。その結果、Foxp2 ノックダウン個体で視床パターン形成は変化し、視床内の Foxp2 が視床パターン形成に重要であることが示唆された。

以上、本研究において発生過程における視床パターン形成に転写因子 Foxp2 が重要な役割を担っていることが明らかとなった。本研究ではこれまでほとんど明らかでなかった視床パターン形成を制御する視床自律的なメカニズムを明らかにしたことが特徴的であり、学位の授与に値するものであると考えられる。