

安藤 卓 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

脊椎発生における脊索と神経管底板の役割に関する解析

(Examination of the role of the notochord and floor plate during the spinal development)

脊索は脊椎発生に中心的な役割を果たす。脊索は神経管に底板を誘導し、神経管底板と共に分泌因子 Shh を介して体節から椎板を分化誘導することが知られている。本研究では、脊椎形成における脊索と底板の機能分担を明らかにすることを目的として、脊索が一度形成された後に退行消失し、上位神経管底板は発生するが、下位脊椎の欠損を示す *Danforth's short tail (Sd)* 変異マウスの解析を行った。

まず、*Sd* 変異のサテライトマーカーとして、および脊索形成過程を可視化するマーカーとして近傍の遺伝子座 *Sickle Tail (Skt^{6a})* を利用するために、*Sd/Skt* 二重変異マウスを交配によって作製した。*Sd/Skt* 二重変異マウスのヘテロおよびホモ接合体について、椎骨形成、脊索形成、神経管底板形成、体節形成を、骨格標本、およびマーカー遺伝子の発現によって、発生段階を追って解析した。その結果、*Sd* 変異では、1) 体節形成は正常であること、2) いったん誘導された底板は脊索消失後も Shh を発現し続けること、3) 底板発生領域では椎板の誘導が起こっていることを明らかにした。これらの結果から、一度誘導された底板は単独で脊椎発生を制御しうることが示され、脊椎発生において、脊索は底板誘導期まで関与し、その後椎発生の中心は底板に移行することが示唆された。

公開審査では、二分脊椎症との関連、頭蓋底発生との関連、ヒト尾骨の由来に関する発生学的考察、*Sd* ヘテロマウスにおける体節消失の時期と領域の詳細、椎骨形成における Shh の濃度依存的な作用、*Sd* および *Skt* の原因遺伝子、*Sd* マウスにおける脊索消失のメカニズム、*Sd* マウスにおける脊髄パターン形成、正常脊椎発生において脊索と神経管底板の役割を分離する意味などについて質疑が行われ、申請者からは概ね適切な解答が得られた。

本研究は、脊椎発生における脊索と神経管底板の役割をそれぞれ明らかにしたものであり、脊椎の形成機構の理解を深め、*Sd* 変異マウスの解析法を確立したという点で、学位論文としてふさわしい意義ある研究と評価された。

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋村 健児

(裏面)

審 査 結 果

学位申請者名：安藤 卓

専攻分野：運動骨格病態学分野

学位論文題名：

脊椎発生における脊索と神経管底板の役割に関する解析

(Examination of the role of the notochord and floor plate during the spinal development)

指 導： 水田 博志 教授

判 定 結 果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年2月8日

審査委員長 脳発生学担当教授

嶋 村 健 児

審査委員 神経分化学担当教授

田 中 英 明

審査委員 脳神経外科学担当教授

倉 津 純 一

審査委員 形態構築学担当教授

福 田 孝 一