

# Canonical TGF- $\beta$ Signaling Negatively Regulates Neuronal Morphogenesis through TGIF/Smad Complex-Mediated CRMP2 Suppression

中嶋, 秀行

<https://hdl.handle.net/2324/1937179>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名：中嶋 秀行

論 文 名：Canonical TGF- $\beta$  Signaling Negatively Regulates Neuronal Morphogenesis  
through TGIF/Smad Complex-Mediated CRMP2 Suppression

(古典的 TGF- $\beta$  シグナルは TGIF/Smad 複合体を介して CRMP2 の発現を抑制することでニューロンの形態形成を阻害する)

区 分：甲

### 論 文 内 容 の 要 旨

機能的な神経回路の形成には適切なニューロンの形態形成が必要であり、その神経回路の形成不全は神経発達障害を引き起こす。Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ファミリーサイトカインは発生に重要な役割を持っているが、ニューロンの形態形成におけるその役割については不明な点が多い。今回、私たちは TGF- $\beta$  ファミリーサイトカインの Smad 依存性の古典的 (canonical) シグナルが脳発生でのニューロンの形態形成を抑制することを見出した。TGF- $\beta$  ファミリーサイトカインにより活性化された Smads は transcriptional repressor TG-interacting factor (TGIF) と複合体を形成し、ニューロンの極性を制御している collapsin response mediator protein 2 の発現を抑制した。また、私たちは TGF- $\beta$  ファミリーサイトカインがヒト iPS 細胞由来ニューロンの突起伸長を抑制することを明らかにした。さらに、神経発達障害の患者で同定されている変異を導入した TGF- $\beta$  受容体 1、Smad4 または TGIF をマウスとヒト由来のニューロンに発現させたところ、ニューロンの正常な形態形成が阻害された。これらの結果から、進化的に保存された TGF- $\beta$  シグナルによるニューロンの形態形成の制御は神経発達障害の病態発症に関与することが示唆された。