

## 多様な中枢神経系のプロトカドヘリンによる形態形成の制御

平野 伸二

理化学研究所 共同研究員

### 研究のねらい

脳神経系は、多様な神経細胞が複雑な神経回路を形成している。しかし、このような神経系の多様性がどのようにして生まれてくるのかという点については未だ十分解明されていない。プロトカドヘリンはカドヘリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子であるが、1) 非常に多くの種類があること、2) その多くが神経系に特異的に発現していること、3) サブファミリーの違いにより細胞内領域のアミノ酸配列が全く異なることなどの特徴がある。従って、プロトカドヘリンは神経系では様々なシグナル伝達経路をともなった複雑な細胞間相互作用に関与している可能性が高い。

本研究では、私が発見した OL プロトカドヘリンを中心に、プロトカドヘリンの神経回路形成における役割の解明を試みた。

### 研究の成果と考察

はじめに、マウスならびにニワトリにおいて OL プロトカドヘリンタンパクの分布を詳細に解析した。その結果、この分子は嗅覚系、大脳辺縁系、あるいは視覚系などの一部の神経核や線維に分布していた。このような限局した分布は特定の神経回路との相関があることがわかった。また、同様の限局した発現は他のプロトカドヘリンでも見られた。次に、細胞内局在をみると、軸索などでは点状に分布しているが、特に成長円錐に濃縮していることも観察された。従って、OL プロトカドヘリンは、軸索の走行や標的の認識に関わることにより、神経回路形成に関与する可能性が考えられた。

この仮説を検証するために、OL プロトカドヘリン遺伝子を欠損するノックアウトマウスを作製した。このマウスは生後大きな異常なく生まれてくるが、やがて成

長不良となり数週間で死んだ。発生期の脳組織を調べると、皮質脊髓路、視床皮質投射など大脳基底核付近の神経回路に異常が見られることが明らかになった。このことから、OL プロトカドヘリンは神経回路形成に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

本研究の成果は、神経回路の形成にかかわる分子を新たに発見したことである。プロトカドヘリンが形成に関与する皮質脊髓路は、手足の運動を直接支配しており、乳児の発達に重要な働きをしている。今のところ遺伝病などとの関連は見つかっていないが、今回の発見は胎児から乳児期の発達やその障害を理解するうえで医学的にも重要な知見になると考えられる。



## 主な論文

Hirano, S., Wang, X., and Suzuki, S.T. Restricted expression of protocadherin 2A in the developing mouse brain. *Molecular Brain Res.* 98, 119-123, 2002

Redies C, Kovjanic D, Heyers D, Medina L, Hirano S, Suzuki ST, Puelles L. Patch/matrix patterns of gray matter differentiation in the telencephalon of chicken and mouse. *Brain Res Bull.* 57(3-4):489-493, 2002

Aoki, E., Kimura, R., Suzuki, S.T., Hirano, S. Distribution of OL-protocadherin protein in correlation with specific neural compartments and local circuits in the postnatal mouse brain. *Neuroscience.* 117(3):593-614, 2003.

Hirano, S., Suzuki, S.T., Redies, C. The cadherin superfamily in neural development: diversity, function and interaction with other molecules. *Front Biosci.* 8:d306-355, 2003

Muller, K., Hirano, S., Puelles, L., Redies, C. OL-Protocadherin Expression in the Visual System of the Chicken Embryo. *J. Comp. Neurol.* In press

## その他

青木英子、平野伸二、鈴木信太郎、Neuro 2001 第24日本神経科、第44回日本神経科学合同大会 要旨集40巻275ページ、2001年