

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 軸索ガイダンス分子ドラキシンの神経回路形成機能とそのシグナル機構解明

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授 たなか ひであき
田中 英明

研究分野：脳神経科学・神経化学

キーワード：分子・細胞・神経生物学、発生・分化

【研究の背景・目的】

脳機能は、膨大な数の神経細胞が正しい神経回路網を形成して活動することに依存する。神経細胞は結合する相手が運命づけられて発生し、例えば大脳皮質から脊髄に投射する神経のように、解剖学的に遠くはなれた部位にまで神経軸索を伸長する。この軸索成長は軸索先端が成長する方向を能動的に選択することによって可能となり、その成長方向をガイドする分子を軸索ガイダンス分子と総称する。我々は、新規の軸索ガイダンス分子を見出し、draxin (dorsal repulsive axon guidance protein)と命名した。draxin 遺伝子欠損マウスでは、すべての大脳交連線維（脳梁、海馬交連、前交連）の形成異常が観察され、draxin は脳神経回路形成において重要なガイダンス分子であると考えられる。本研究課題の目的は、種々の遺伝子改変マウスを用いて draxin の果たしている機能を明らかにし、その受容体とシグナル機構を解明し、脳形成過程と維持機構における分子的基盤の解明に寄与することである。

【研究の方法】

脳の形成過程と維持機構における draxin の果たす役割を解明するため、主に以下の3つの研究計画を平行して遂行する。(1) 軸索ガイダンス分子 draxin の受容体とシグナル機構を解明する。(2) draxin が神経回路網形成に果たしている機能を種々の Cre マウスを使ってコンディショナル遺伝子欠損マウスやトランスジェニックマウスを作成し、解析する。(3) draxin の発現は成熟脳からは消失するが、一過性脳虚血後に海馬歯状回顆粒細胞層に選択的に再発現する。この再発現した draxin の機能を解析する。

【期待される成果と意義】

我々が発見した draxin の遺伝子欠損マウス大脳では全ての交連神経が形成されないなど、脳形成過程に重要な機能を果たしている。既知分子とは一切のホモロジーが無いにも関わらず、Netrin 受

容体として知られる DCC、さらに、Neogenin と Unc5 にも結合した。これらの受容体が、基本的には誘引活性を持つ Netrin と反発性である draxin の異なるシグナルをどのように伝えるのかは重要な問題で、ガイダンスシグナル分野における画期的な展開が期待出来る。すなわち draxin の発見は軸索ガイダンス分子のリストに単に 1 種類を新たに付け加えるだけではなく、軸索ガイダンス分子間の新たなシグナル調節機構解明の突破口になり、さらには精緻な神経回路形成の基本原則を提示するモデルとなると期待出来る。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Ahmed G., Shinmyo Y., Ohta K., Islam S., et al. Draxin Inhibits Axonal Outgrowth through the Netrin Receptor DCC. *J. Neuroscience* (in press).
- ・ Zhang, S., Su, Yuhong, Shinmyo, Y., Islam, S. M., Naser, I. B., Ahmed, G., Tamamaki, N., Tanaka, H. Draxin, a repulsive axon guidance protein, is involved in hippocampal development. *Neurosci. Res.* 66, 53-61 (2010).
- ・ Islam S.M., Shinmyo, Y., Okafuji, T., Su, Y., et al. Draxin, a Repulsive Guidance Protein for Spinal Cord and Forebrain Commissures. *Science* 323, 388-393 (2009).

【研究期間と研究経費】

平成 23 年度 - 27 年度
132,700 千円

【ホームページ等】

<http://www.medphas.kumamoto-u.ac.jp/research/bunya/41.html>