

## 【若手研究(S)】

### 総合・新領域系（総合領域）



#### 研究課題名 神経回路網の多様性を生み出す発生分化プログラムの分子基盤

大阪大学・大学院生命機能研究科・准教授

しらすき りゅういち  
白崎 竜一

研究分野：総合領域・神経科学

キーワード：神経発生・分化・異常、軸索ガイダンス、運命決定、転写調節因子

#### 【研究の背景・目的】

神経回路網の多様性は神経系の発生分化プログラムのいくつかの局面にまたがって形成され、生物の行動様式から脳の高次機能発現までを規定する重要な基盤を与える。この神経回路網の基盤は発生期において、個々の神経細胞に特異的に発現される転写調節因子による運命決定とそれに連動して発現制御を受ける特異的な軸索ガイダンスプログラムによって構築される。一方で、中間標的における初期軸索ガイダンスプログラムの修飾改変がその後の軸索挙動にさらなる多様性を与える。

本研究課題においては、発生期での軸索ガイダンスの研究において先導的な役割を担っている交連ニューロンの発生分化プログラムに焦点をあて、以下の目的の達成を目指すことで神経回路網の多様性が生み出される分子機構の理解を推進させる。  
①交連ニューロンのサブクラス固有の軸索ガイダンスプログラムの発現制御を担う転写調節因子を明らかにし、その下流で制御されている軸索ガイダンス分子レセプターなどの軸索ガイダンス関連分子を明らかにする。  
②交連ニューロン軸索の正中交差前後で引き起こされる初期軸索ガイダンスプログラムの修飾改変の実体を、正中交差前後での軸索ガイダンス分子レセプターの選択的な局在発現制御と翻訳後修飾などによるタンパク質機能の制御の観点から解析することで、初期軸索ガイダンスプログラムの修飾改変機構の解明に迫る。

#### 【研究の方法】

目的①においては、今までの我々の先行研究で既に得られている交連ニューロンのサブクラス特異的な発現を示す転写調節因子に対して、マウス胎仔への *in vivo* 電気穿孔法による機能獲得/機能阻害の実験システムを適用し、正中部交差後のサブクラス特異的な軸索伸長パターン形成のどのステップにこれらの転写調節因子が関与するのかを明らかにする。さらに、DNA マイクロアレイと *in vivo* 電気穿孔法の実験システムを組み合わせ、候補転写調節因子の制御下にある軸索ガイダンス関連遺伝子の発現解析を行い、交連ニューロンのサブクラス特異的な転写調節因子で制御されている軸索ガイダンス分子レセプターを探索する。目的②においては、交連ニューロン軸索の正中交差前と交差後の軸索膜上でのレセプタータンパク質の選択的な発現制御と機能修飾の解析を、交連

ニューロン軸索の正中交差前と交差後の状況を再現できる *in vitro* のアッセイ系と共焦点レーザー顕微鏡によるイメージング技術を駆使することで推進させる。

#### 【期待される成果と意義】

神経回路網形成の分子機構に関する基礎的な知見は、神経軸索再生などに代表されるような再生医療への応用の分子基盤を与えると考えられる。また、再生医療での実際の適用には個々の神経細胞が、本来の固有の回路網を確実に構築できるように遺伝子発現レベルのみならず、タンパク質の機能発現のレベルにおいても十分な知見が必要不可欠である。本研究課題では神経回路網の多様性形成の分子機構を明らかにするにあたり、神経細胞の個性決定を担う転写調節因子を起点とする遺伝子発現制御と軸索ガイダンスの主要な担い手であるガイダンス分子レセプタータンパク質の機能発現制御の観点から迫ることで、従来からのアプローチでは見出せなかった知見を得ることを目指している。したがって、その成果は発生・再生神経科学領域はもとより生物学全般の関連研究分野の進展に対しても貢献することが期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- [Shirasaki R](#), Lewcock JW, Lettieri K, Pfaff SL. FGF as a Target-Derived Chemoattractant for Developing Motor Axons Genetically Programmed by the LIM Code. *Neuron* 50, 841-853, 2006.
- [Shirasaki R](#), Pfaff SL. Transcriptional Codes and the Control of Neuronal Identity. *Annu. Rev. Neurosci.* 25, 251-281, 2002.
- [Shirasaki R](#), Katsumata R, Murakami F. Change in Chemoattractant Responsiveness of Developing Axons at an Intermediate Target. *Science* 279, 105-107, 1998.

#### 【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

72,900千円

ホームページ

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/~neurobiol/shirasaki/>