The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The protocadherin-α family is required for axonal coalescence into glomeruli of the olfactory bulb in mouse
Author(s)	長谷川, 園子
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48774
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【57】

氏　　名	長谷川　園　子（はせがわ　その　こ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　２１７７２　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 理学研究科生物科学専攻
学　位　論　文　名	The protocadherin-a family is required for axonal coalescence into glomeruli of the olfactory bulb in mouse （マウス嗅神経回路形成過程におけるプロトカドヘリンαファミリー蛋白質の役割）
論文審査委員	（主査） 教　授　八木　　健 （副査） 教　授　吉川　和明　　教　授　岡田　雅人

論　文　内　容　の　要　旨

（背景）

脊椎動物の中枢神経系は膨大な数の神経細胞から構成され、適切な神経細胞同士がシナプス結合することによりその機能を遂行する。適切な神経細胞同士がシナプス結合するためには、軸索の適切な領域への誘導（軸索ガイダンス過程）と、その領域において正しい標的神経細胞を認識する過程が存在すると考えられる（選択的シナプス形成過程）。後者の過程には、神経活動を介した機構の他に、多様化膜分子による特異的認識が重要であることが示唆されてきた。

プロトカドヘリン-a（Pcdha）ファミリーは、神経回路形成期の中枢神経系で、シナプス部や軸索に蛋白質が認められ、カドヘリンモチーフを有し、特異的な接着活性が期待される。又、ゲノム上の限局した領域に、Pcdha 及び Pcdha と相同性の高い Pcdhb と Pcdbg が遺伝子クラスター構造をとってコードされている。これらの特徴より、このクラスター型プロトカドヘリン、プロトカドヘリン-a（Pcdha）ファミリーは神経回路形成に関わる多様化分子群であることが想定される。しかし、これまでに特異的な神経回路形成への役割についてはほとんど解明されていない。

（目的）

嗅細胞の嗅糸球体への軸索投射を対象として、嗅神経軸索投射路形成過程における Pcdha ファミリーの機能解析を研究目的とした。嗅上皮上の個々の嗅細胞は、約 1000 種類ある匂い受容体のうち１種類のみを発現する。嗅細胞は約 1800 個の糸球体へ軸索を投射させるが、その投射先の糸球体は匂い受容体の種類により規定されるため、“同一匂い受容体発現嗅細胞群は特定の糸球体へ軸索を収束投射”させる。本過程には匂い受容体蛋白質自体、そして神経活動が関与することが知られる。そこで、マウス Pcdha 14 種類全てのメンバーが共通に保有する定常領域を欠損したマウス（以後定常領域欠損マウスと表記）を作製し、Pcdha 蛋白質が上記軸索投射規則を生み出す機構へ関与するか否かを検討した。

（結果と考察）

１）定常領域欠損マウスにおける嗅神経軸索投射異常の検索

定常領域欠損マウスにおける嗅神経投射異常を検討すると、野生型マウスに比べ、より小さな糸球体の増加を認めた。そこで、同一匂い受容体（MOR23、M71）を発現する嗅神経のみを特異的に可視化したところ、“同一匂い受容

体発現嗅細胞群の特定糸球体への軸索収束”の過程に異常を認めた。定常領域欠損マウスにおいてはシナプス標的となっている糸球体数が野生マウスと比較して増加しており、異常な嗅神経線維走行も観察した。興味深いことに、これらの表現型は新生児でも認められ、成体マウスにおいても残存していた。

２）定常領域欠損マウスにおける嗅神経軸索投射異常と後天的神経活動

発生初期においては、“同一匂い受容体発現嗅細胞群の嗅球特定糸球体への軸索投射”は未成熟であり、異所性の神経投射が認められる。しかし、後天的神経活動が関与することにより、嗅神経回路の精緻化が発達と共に進行し、特定糸球体への軸索収束が完成する。実際、新生児マウスの片方の鼻腔を閉ざし、後天的神経活動を阻害すると、異所性糸球体が成体においても残存することが知られている。本研究では、定常領域欠損マウスについて鼻腔封鎖を行い、Pcdha 蛋白質の神経活動依存的な軸索投射機構との関連性について検討した。

その結果、定常領域欠損マウスにおける M71、MOR23 糸球体数は、鼻腔封鎖によりさらに増加したものの、野生型マウスの鼻腔封鎖後の異所性糸球体数とほぼ同じレベルであった。これは定常領域欠損マウスにおける異所性糸球体形成の異常が、鼻腔封鎖により野生型マウスと同レベルとなり異常として認められなくなったことを示唆する。すなわち、定常領域欠損マウスにおける異所性糸球体の形成には匂い受容による神経活動が必要であり、Pcdha 蛋白質が神経活動依存的に異所性糸球体を排除する機構に関与する可能性を示すものであった。

（結論）

Pcdha 蛋白質は、①嗅神経軸索及び嗅糸球体に強く発現し、②“同一匂い受容体発現嗅細胞群が嗅球特定糸球体へ軸索投射”する過程に関与することが解明された。定常領域欠損マウスでは、嗅神経軸索投射あるいはシナプス標的認識の過程に異常があり、特異的なシナプス結合形成に異常が生じていることが明らかとなった。この結果より、Pcdha 蛋白質の軸索投射路形成、神経活動依存的回路形成への関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

嗅上皮上に存在する嗅細胞は、嗅球にある糸球体に投射しており、匂い受容体の種類により特定糸球体への軸索の収束投射が認められる。この過程には、匂い受容体タンパク質、嗅神経細胞の神経活動が関与することが知られている。本論文では、遺伝子クラスターとして存在するプロトカドヘリンα欠損マウスを用いて、この神経投射におけるプロトカドヘリンαの役割を検討した。その結果、プロトカドヘリンαが、嗅神経軸索及び嗅糸球体に強く発現していることを明らかにした。また、プロトカドヘリンα欠損マウスにおいて、嗅神経細胞の特定糸球体への軸索投射の異常が明らかとなり、プロトカドヘリンαが嗅神経の正確な投射に関与していることを明らかにした。これまでに、プロトカドヘリンα分子群の生体内での分子機能は明らかにされておらず、本研究によりはじめて、プロトカドヘリンα分子群が生体脳において正確な神経回路形成過程に関わることが明らかになった。また、本論文で示された結果は、嗅神経回路形成における新たな分子メカニズムを示唆する結果であり、神経活動性と神経回路形成との関連性を解く新たなメカニズムの解明に発展する可能性を示唆している。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。