

Title	Protocadherin- α family is required for serotonergic neurons to appropriately innervate target brain areas.
Author(s)	香取, 将太
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49340
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	か 香 取 将 太
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 23086 号
学位授与年月日	平成21年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	Protocadherin- α family is required for serotonergic neurons to appropriately innervate target brain areas. (プロトカドヘリン α ファミリーは、セロトニン神経の標的脳領域における正確な神経支配に必須である)
論文審査委員	(主査) 教 授 八 木 健 (副査) 教 授 村 上 富 士 夫 教 授 濱 田 博 司 教 授 山 本 亘 彦

論 文 内 容 の 要 旨

古典的カドヘリンは、多細胞生物の細胞表面において細胞同士の間での接着や細胞種の識別を担う細胞接着分子であり、カドヘリンスーパーファミリーに属する。カドヘリンスーパーファミリーの中に、クラスター型プロトカドヘリン(Pcdh)と呼ばれる多様化膜分子群がある。クラスター型 Pcdh は、マウスでは 58 種類のアイソフォームが染色体上に一列に並んだ遺伝子構造をしており、Pcdh α (14 種類)、Pcdh β (22 種類)、Pcdh γ (22 種類) の 3 つのクラスターに分類される。Pcdh α の各アイソフォームの細胞外領域は個別のエクソンにコードされているが、細胞内領域の一部は共通に使われる定常領域 (CR) エクソンにコードされている。つまり、Pcdh α 遺伝子クラスターは多様な細胞外領域と共通の細胞内領域を有するタンパク質をコードしている。クラスター型 Pcdh は、個々の神経細胞で発現するアイソフォームの種類が異なる。そのため、神経細胞の多様性に寄与する分子として想定されているが、その多様性がどのような役割を担っているのは全くわかっていない。

本研究では、クラスター型 Pcdh の中で特に Pcdh α ファミリーに注目し、脳における Pcdh α の機能解析を行なった。まず、脳における Pcdh α の発現を詳細に解析した。CR エクソンに対するプローブを用いた *in situ* hybridization 法による解析から、Pcdh α は脳幹のセロトニン神経で特に強く発現することが明らかになった。セロトニン神経の軸索は高度に分岐し、一つのセロトニン神経は複数の脳領域を支配する。セロトニン神経の支配は脳・脊髄全域に及び、mass control system として機能し、摂食行動、概日リズム調節、痛覚、不安などの多岐にわたる脳機能に関与することが知られている。

次に、セロトニン神経に注目し、Pcdh α の CR エクソン欠損マウス (Δ CR) を用いて機能解析を行なった。 Δ CR マウスにおいてセロトニン神経の細胞数や初期の投射に明らかな異常はなく、軸索は標的領域の近傍までは到達できていた。しかし、軸索投射の最終段階である終末分岐の段階で、適切な分岐が行なわれず、正確に標

的領域を神経支配することができなくなっていることが明らかになった。

さらに、*Pcdh α* の CR エクソンには A 型、B 型と呼ばれるスプライスバリエーションがあるが、*Pcdh α* 遺伝子改変マウスの解析において B 型ではなく A 型特異的領域の欠損によって Δ CR マウスと類似するセロトニン神経の投射異常が引き起こされることが明らかになった。

以上の結果から、*Pcdh α* はセロトニン神経の軸索投射の過程、特に終末分枝の適切な分布に必須であることが明らかになった。また、*Pcdh α* の定常領域のうち A 型タンパク質をコードするアミノ酸領域が重要な役割を果たしていることを示した。

論文審査の結果の要旨

本研究は、クラスター型プロトカドヘリン (*Pcdh*) の中で特に *Pcdh α* ファミリーに注目し、脳における *Pcdh α* の機能解析を行なった。脳における *Pcdh α* の発現を *in situ* hybridization 法により詳細に解析した結果、*Pcdh α* が脳幹のセロトニン神経で特に強く発現することが明らかになった。セロトニン神経の軸索は高度に分岐し、一つのセロトニン神経は複数の脳領域を支配している。次に、*Pcdh α* の CR エクソン欠損マウス (Δ CR) を用いてセロトニン神経における異常の解析を行なった。その結果、このマウスではセロトニン神経の終末分岐の段階で適切な分岐が認められず、正確な標的領域における神経支配ができなくなることが明らかになった。また、この *Pcdh α* によるセロトニン神経の正常な神経支配にはスプライシングバリエーションの A 型の細胞内領域が重要であることを明らかにした。

以上の結果は、これまで不明であった *Pcdh α* の神経回路形成での役割や、セロトニン神経における新たな分子メカニズムの存在を明らかにしたものである。よって本研究は、博士号の授与に十分値すると考える。