

| 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

-221 -

— 【91】 -

五 名 **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-lpha family is required for serotonergic neurons to

appropriately innervate target brain areas.

 $(プロトカドヘリン<math>\alpha$ 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

古典的カドへリンは、多細胞生物の細胞表面において細胞同士の接着や細胞種の識別を担う細胞接着分子であり、カドへリンスーパーファミリーに属する。カドへ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へリン(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 Pcdh を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 Pcdh (22種類)、Pcdh (22種類)、Pcdh (22種類)、Pcdh (22種類)の3つのクラスターに分類される。Pcdh 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 Pcdh P

本研究では、クラスター型 Pcdh の中で特に $Pcdh\alpha$ ファミリーに注目し、脳における $Pcdh\alpha$ の機能解析を行なった。まず、脳における $Pcdh\alpha$ の発現を詳細に解析した。 $Pcdh\alpha$ の機能解析を行なった。まず、脳における $Pcdh\alpha$ の発現を詳細に解析から、 $Pcdh\alpha$ 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、 $Pcdh\alpha$ 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、 $Pcdh\alpha$ の CR エクソンには A 型、B 型と呼ばれるスプライスバリアンとがあるが、 $Pcdh\alpha$ 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、 $Pcdh\alpha$ 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、 $Pcdh\alpha$ 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 situhybridization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アントの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 $\operatorname{Pcdh}\alpha$ 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。