

Title	T-cadherin Is Involved in Neuronal Circuit Formation in the Mammalian Neocortex
Author(s)	早野, 祐紀
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52238
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

〔 題 名 〕

**T-Cadherin Is Involved in Neuronal Circuit Formation
in the Mammalian Neocortex**

(大脳皮質神経回路形成における T - カドヘリンの役割)

学位申請者 早野 祐紀

哺乳類の脳神経回路は、幾種類もの神経細胞による精細なネットワークで成り立っている。なかでも大脳皮質は6層の細胞層から構成され、各層の神経細胞は特定の脳部位と正確な神経連絡を形成している。これらの神経細胞はそれぞれ異なった標的領域へ軸索を伸ばす際、その経路の途中においては互いに密接に寄り添って神経線維の太い束「白質」を形成し、後に別の道に乗り換えることで最終的にはそれぞれの標的領域へと伸長する。興味深いことに、白質の内部では同じ投射領域をもつ軸索同士がコンパクトに集まり整然とレーン分けがなされている。このような軸索の集合様式は、長い距離を安定的に伸長し正確な回路を形成するために有利な機構と考えられるが、その意義やメカニズムには不明な点が数多く残されている。私は、この機構には回路特異的に発現し、且つ軸索表面に存在する分子が関与していると考え、神経回路に特徴的な発現パターンを示す分子を探索することとした。さらに、発見した分子の機能を解析することで回路形成機構を明らかにすることを目指した。

ラットの脳細胞を抗原としてモノクローナル抗体を作製し、これを用いて脳切片の組織染色を行ったところ、白質内に線維状の特徴的な発現パターンを示す抗体(6C9)が得られた。この6C9抗体を用いて抗原分子を精製しアミノ酸配列の解析を行った結果、細胞接着因子T-カドヘリン(T-cad)であることが分かった。さらに、T-cadが発生期の脳皮質深層ニューロンのうち、皮質下に投射する神経サブタイプと視床-皮質投射神経の一部に発現し、主に軸索に局在していることが判明した。そこで、この分子が大脳皮質の神経回路形成に関与することを想定し、*in vivo*で機能解析を行った。本来T-cadを発現していない表層ニューロンに強制発現を行うと、一部の軸索走行が深層ニューロンの投射方向へと変化した。また、深層ニューロンの内在性T-cadの発現をRNAiで抑制した場合、T-cad陽性軸索の束から脱して異なるルートを走行する軸索が観察された。これらのことから、T-cadが皮質深層ニューロンの白質内での軸索分布と伸長方向を制御していることが明らかとなった。

本研究により、神経回路の発達期における軸索の束化現象は、軸索の進みやすい道筋を構築し、さらには伸長方向をも調節し得ることが証明された。神経軸索の束化・脱束化は、他の神経回路においても共通して観られる現象であることから、T-cad以外の分子がそれぞれの回路特異的に存在し軸索伸長を制御していることも示唆される。本研究成果により、高等動物のより複雑で精密な神経回路形成機構の解明が進むことが期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (早野 祐 紀)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 山本 亘彦
	副 査 教授 八木 健
	副 査 教授 村上 富士夫
	副 査 教授 月田 早智子

論文審査の結果の要旨

申請者は、哺乳類大脳皮質の神経回路形成の過程の中で、特に神経線維が密集した白質内での選択的な軸索走行のメカニズムを明らかにすることを目的として研究を行った。白質内の軸索走行に機能する分子は経路特異的に局在することを想定し、まず白質に発現する候補分子の探索を行った。そのために、発達期のラットの脳を抗原としたモノクローナル抗体のライブラリーを作製し、これを用いて脳切片を免疫染色することによって特徴的なパターンを示す抗体をスクリーニングした。その結果、白質内に線維状の特徴的な染色パターンを示す抗体(6C9)を得た。この6C9抗体を用いて抗原分子を精製しアミノ酸配列を解析した結果、細胞接着因子T-カドヘリン(T-cad)であることを見出した。詳細な発現パターンの解析からT-cadは発生期の大脳皮質深層ニューロンのうち、皮質下に投射する神経サブタイプと視床-皮質投射神経の一部に発現することを明らかにした。さらに、これらのT-cadを発現する遠心性、求心性軸索は、共通して白質内の上層部に集合して走行していることを示した。次に、T-cadの機能を明らかにするために、本来発現しない皮質浅層ニューロンへの異所的発現や、深層ニューロンにおける内在性の発現を抑制する実験を行なったところ、いずれの場合でも軸索は誤った方向へ伸長し、白質内での軸索の分布にも変化が認められた。これらのことから、T-cadが大脳皮質の特定の神経軸索に局在することにより、それらの白質内での分布や伸長方向を決めるのに重要な役割を担っていることが明らかになった。

本論文は大脳皮質の回路形成だけでなく、広く中枢神経系において軸索走行を規定するメカニズムとして普遍性のあることを示しており、十分オリジナリティーのある研究であり、博士論文として十分に値するものである。