

## 論文の内容の要旨

論文題目 ショウジョウバエネトリン受容体フラッツルドは  
ネトリンの局在制御を介し軸索ガイダンスを行う

氏名 平本 正輝

神経系は多様な神経細胞からできており、情報処理装置としての機能を果たすにはそれぞれの神経から伸びている神経繊維（軸索）が正しく配線される必要がある。軸索の先端には成長円錐があり、これが伸びていくべき方向を見つけ正しい回路が形成される。成長円錐がどのように正しい道筋をたどるかを説明するモデルとして、1909年に神経解剖学者Cajalによって化学走性仮説が提唱された。化学走性仮説とは、分子が濃度勾配を成して存在し、成長円錐はその勾配を認識して伸びるべき方向を見つけるというものである。ネトリンと呼ばれる化学誘引性を持つ分泌蛋白質が同定され、この予言を裏づける分子として注目を浴びている。

受容体は細胞外に存在する様々なリガンドと「結合」し、これらの分子を「認識」して細胞内に信号を伝える。ネトリンも成長円錐に存在する受容体によって認識され、伸びていく方向を指示していると考えられる。ネトリン受容体にはDCCとUNC-5の2つのファミリーが知られている。これらの受容体は生体内での軸索ガイダンスに必要である

が、その機能はネトリンのシグナルを成長円錐内部に伝える事であると考えられている。ショウジョウバエの DCC ホモログとしてはこれまでに Frazzled が同定されている。frazzled 変異体の胚の中樞神経系の表現型はネトリン変異体のそれと似ており、「Frazzled はネトリンのシグナルを伝える」という考えと矛盾はしない。しかし光受容神経の軸索ガイダンスにおいては Frazzled は軸索側ではなく、標的側で必要とされている。これは、Frazzled にはネトリンシグナル受容体としての機能とは異なる作用様式がある事を示している。

ショウジョウバエ腹部神経節には前後方向に軸索を伸ばす dMP2 と呼ばれる神経がある。この軸索の道筋選択にはネトリンや Frazzled が必要である。もし従来の考えの様に Frazzled が dMP2 の成長円錐でネトリンを認識する為に機能しているならば、Frazzled は dMP2 の成長円錐に存在しているはずである。しかし Frazzled は dMP2 で発現しておらず、むしろ dMP2 を縁取る様に存在していた。また遺伝学的な解析からも Frazzled は dMP2 ではなく、dMP2 の周りの領域で必要とされていることが分かった。従って *frazzled* の変異症状は、dMP2 が Frazzled を使ってネトリンを認識するというモデルでは説明できない。またもう一点興味深い事に dMP2 はネトリン領域に沿って伸びていたが、この領域にはネトリン蛋白質が合成されている事を示すネトリン mRNA の存在が見られなかった。これまでネトリンは分泌後に受動的に拡散すると考えられていたが、ネトリンに分布には能動的要素が含まれる事が予想された。

本研究により、Frazzled には分泌されたネトリンを捕捉し、能動的に局在させる働きがあることを示した。さらに Frazzled 自身にも特定のパターンに局在する能力があり、これにより正確なネトリンのパターンが形成され、dMP2 の軸索が正しく誘導される事も分かった。したがって、Frazzled には「ネトリンの再配列」という第 2 の作用様式があり、この機能によって dMP2 の道筋選択に寄与している。この結果は受容体は分泌性リガンドを再配置し、提示する事により位置情報形成に寄与する事を示すものである。