

## 論文内容の要旨

論文題名： ショウジョウバエ神経細胞の層特異的投射における Capricious の役割

(Capricious Regulates Layer-Specific Targeting of photoreceptor axons in *Drosophila*)

氏名： 亀田（新座） 麻記子

脳・神経系の複雑かつ精巧なネットワークがいかんして間違いなく形成されるのか、その過程を明らかにするためには、それに関わる分子メカニズムの解明が不可欠である。脳の様々な領域は、無脊椎動物、脊椎動物に関わらず、多くの種類の神経細胞による何重もの層状構造を形成している。そして、これらの層の中では、神経細胞体から伸びている神経突起やシナプスがそれぞれ特徴的な分布パターンを示している。近年、神経細胞体がどのような仕組みで層状に配置されるかという点については理解が進みつつあるが、次の段階、すなわち神経突起がこれら層状構造の中でどのようにして神経結合する対象を探し出し、シナプスを作るのか、という標的認識の分子メカニズムについてはほとんど解明されていない。

この問題にアプローチするためのモデル系として近年研究が進みつつあるのが、ショウジョウバエ視神経系である。ショウジョウバエの視神経系は約800個の個眼とよばれるユニットから成り、さらに個々の個眼は8種の視神経細胞 R1-R8 で構成されている。R1-R8 は脳内にそれぞれ

異なる投射先を持っており、R1～R6 は脳の1次視覚投射野 lamina 内に、R7、R8 は2次視覚投射野 medulla 内に投射する。Medulla は多層構造になっており、R8 は medulla 内の比較的浅い M3 層、R7 はより深い M6 層と、それぞれ別の層領域に投射する。このような層特異的な神経細胞の投射が容易に観察できるという点で、ショウジョウバエ視神経系は優れたモデル系である。

そこで、本論文では、このショウジョウバエ視神経系において、特定の視神経細胞が層特異的に投射する過程に関わる分子とその分子機構を明らかにすることを旨とし、既知の分子 Capricious (Caps) に着目して解析を行った。

Caps は細胞外にロイシン・リッチ・リピートを持つ膜貫通型タンパク質で、ショウジョウバエの神経・筋結合系において一部の筋肉細胞とそれを支配する運動神経の両方に発現し、標的特異性決定にはたらく分子として以前に同定されていた。

Caps が視神経系においてはたらいっているかを知るために、まず視覚系における Caps の発現パターンを調べた。Caps タンパク質および Caps のエンハンサートラップラインのマーカ―遺伝子 LacZ の発現は、眼原基においては1種の視神経細胞 R8 にのみ見られた。また、脳における Caps タンパク質の局在を調べたところ、R8 の投射先である medulla 内の層領域において発現していることが分かった。視神経細胞 R7 は R8 より深い medulla 層に投射するが、Caps は R7 の投射層には発現していなかった。これより、Caps は視神経細胞 R8 とその投射先の medulla 層、つまり前シナプス細胞と後シナプス細胞の両方に特異的に発現していることが分かった。

これらの視神経における Caps の役割を調べるため、Caps 機能欠失変異体で視神経の投射パターンを解析した。Caps 変異体における視神経の分化をしらべたが、正常であることが確認できた。Caps 変異体では、視神経 R1-R6 の投射はほぼ正常であったが、視神経 R8 の投射に異常が見られた。R8 の軸索は正しく medulla まで到達するが、medulla 内の神経終末の形態は変化し、隣接する神経軸索と交差したり、あるいはより浅い medulla 層に投射するなどの medulla 内での投射位置の異常が観察された。R8 以外の視神経の投射パターンには大きな変化が見られなかったことから、Caps は非常に特異的に R8 の標的認識過程に関わっていることが示唆された。

次に、視神経における Caps の発現が、Caps が局在する medulla 層への投射に十分であるかを調べるために、本来 Caps を発現していない視神経において Caps を強制発現させ、その投射パターンの変化を見た。視神経 R7 に Caps を強制発現させると、medulla

内での標的特異性が変化し、本来の標的層へは全く投射せず、Caps 局在領域に投射するようになった。本来 lamina へ投射する視神経 R1-R6 に Caps を強制発現しても、その標的特異性はほとんどかわらず、medulla へ投射するようにはならなかった。これより、視神経における Caps は、lamina、medulla のどちらに投射するか選択する過程には関与しておらず、むしろ軸索が medulla 中の Caps 局在層を認識し、そこに投射する過程にはたらいていることが推測された。

さらに、medulla 内の限られた領域にのみ Caps が局在していることが視神経の層特異的投射に重要であるかをしらべるために、medulla 全体に Caps を強制発現させ、視神経投射におよぼす影響をみた。その結果、視神経が通常の投射層を越えて伸長し、その標的層特異性が失われているのが観察された。これより、medulla 内の Caps が視神経の標的層特異性を決めている可能性が示唆された。

以上の結果から、Caps を発現する視神経は同じく Caps を発現する層領域へ投射する、という相同的な分子認識を介した標的認識メカニズムにより、層特異的な神経投射が行われていることが示唆された。