

## 論文内容の要旨

細胞接着因子nephrin/NEPH1ホモログの相互作用による神経回路形成におけるシナプス前後細胞間認識

(Recognition of pre- and postsynaptic neurons via nephrin/NEPH1 homologs generates the *Drosophila* retinotopic map)

論文提出者：杉江 淳

脳の高次機能を司る中枢神経系は複雑かつ精密な神経回路から成る。神経回路が形成されるためには、その基本単位であるシナプス前神経細胞とシナプス後神経細胞が正確な場所と時期にマッチングする必要がある。しかし、シナプス前後細胞が決められた場所でお互いを認識し、正しく結合していく分子機構について未知な点を多く残す。このように高度な神経回路形成に必要な分子機構を解明するために、ショウジョウバエの一次視覚系神経節であるラミナの形成に着目した。ラミナは、主に視神経軸索（シナプス前）とラミナ神経細胞（シナプス後）から構成され、規則正しい構造を持つ神経節である（図A, B）。発生段階のラミナでは、まず視神経から分泌されるHedgehog(Hh)によってラミナ神経細胞の分化が始まる。同時に、Hhは転写因子Single-minded(Sim)のラミナ神経細胞における発現を誘導する。続いて、Simが発現しているラミナ神経細胞は自身の細胞挙動を制御することによって、シ

ナプス前後細胞の相互作用に寄与し、シナプス形成の基礎となる構造であるラミナカラムが形成されると考えられている(図C)。

本研究では、ラミナ神経細胞が視神経軸索に会合する過程において*Sim*制御下で働く実行因子を特定し、シナプス後神経細胞がシナプス前神経軸索と相互作用して正確な神経ネットワークを構築する分子メカニズムを解明することを目的とした。そのために、野生型と*sim*変異体のラミナを用いてマイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現プロファイルの比較を行った。スクリーニングと解析の結果、脊椎動物のNephrinホモログである細胞接着因子、Hibris(Hbs)がラミナ神経細胞で機能することが明らかになった(図C)。ラミナ神経細胞で発現するHbsは、視神経軸索で発現するパートナー分子と結合する事で働いていると考えられたため、ショウジョウバエのNephrinホモログ、NEPH1ホモログを解析した。これらの結果から、視神経で働く因子としてNEPH1ホモログであるRoughest (Rst)を同定した。Rstはラミナ神経細胞のHbsと直接相互作用することで、ラミナ神経細胞の会合に寄与していることが明らかになった(図D)。本研究から、ショウジョウバエの視覚系中枢において、シナプス前後細胞の正確な位置関係が形成される際の細胞間コミュニケーションにNephrin/NEPH1ホモログの細胞接着が関与する事が示された。

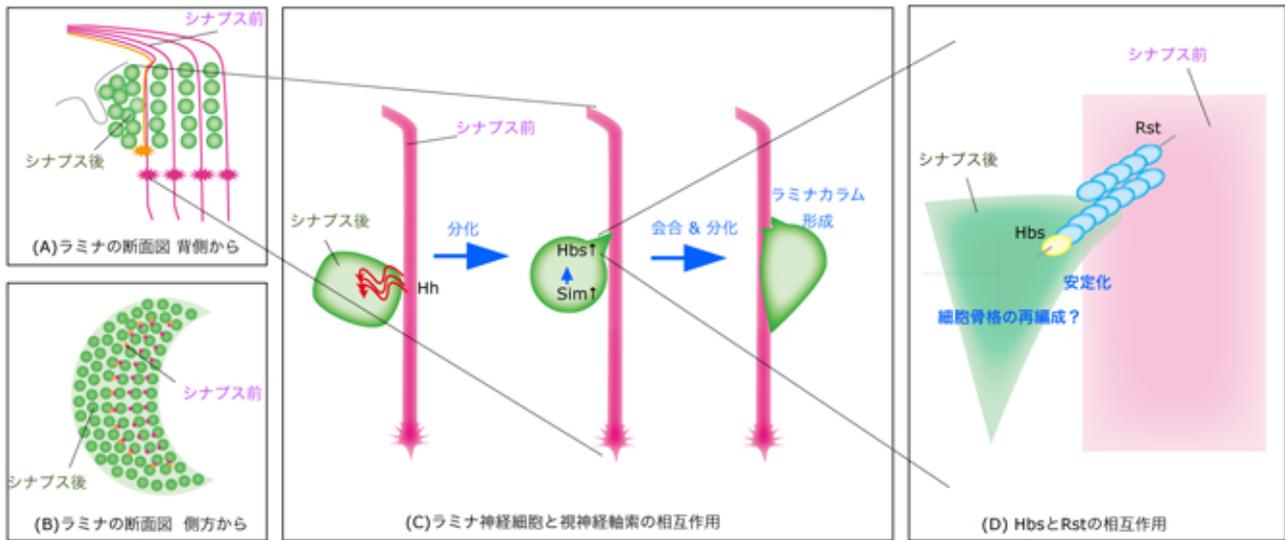


図. ショウジョウバエ視覚系中枢における一次視覚神経節ラミナの発生モデル図