

嗅神経細胞の軸索を脳に配線する 分子メカニズム

— サイクリック AMP シグナルの強度が軸索の配線位置を決定する —

坂野 仁 (生物化学専攻 教授), 今井 猛 (生物化学専攻 CREST 研究員)

哺乳類の中枢神経系は、1,000 億個もの神経細胞が軸索・樹状突起を伸ばしてシナプス接続し、秩序だった回路形成を行うことによって機能している。しかしながら、これほど多様な神経細胞のそれぞれの個性が、どのように分子コード化されて特異的なシナプス形成が行われるのかに関してはほとんど解明されていない。われわれはこの問題を解決するためマウス嗅覚系に着目し、嗅神経細胞の軸索の配線位置を規定するパラメーターが何であるかを解析した。

マウスは、約 1,000 種類の嗅覚受容体 (OR: odorant receptor) を用いて匂い分子を検出している。鼻の奥の嗅上皮に存在する約 1,000 万個の嗅神経細胞は、それぞれが 1,000 種類の OR の中からたった 1 種類のみを発現して匂い分子の検出にあたっている。また個々の嗅神経細胞は、大脳前方の嗅球に存在する 1,000 対の糸球構造の特定の 1 対に軸索を配線する (軸索投射) が、その配線位置は発現する OR の種類によって決まっており、同じ種類の OR を発現する嗅神経細胞はそれらの軸索を同じ一対の糸球へと配線する (図 1)。従って、1,000 種類の OR によって検出された匂いの情報は、嗅球においては 1,000 個の糸球のどれが発火するかという位置情報に変

換される (ちょうど 1,000 個の素子からなる電光掲示板のようなものを想像していただければよい)。これまでの研究により、嗅球への軸索配線の 2 次元配置のうち、背腹 (上下) 軸については嗅神経細胞の嗅上皮における位置が重要なパラメーターになっているといわれていた。いっぽう、前後軸については OR 分子の種類が何らかの形で配線位置を規定すると考えられてきた。そこでわれわれは、OR 分子がどのような分子機構によって軸索の配線位置を決定するのかについて、遺伝学的解析を行った。

OR は種々の分子群を介してサイクリック AMP (cAMP: 環状アデノシンリン酸) の産生を制御していることから、われわれはまず cAMP シグナルの関与について検討した。遺伝子改変マウスを作製して cAMP シグナル経路に関わる種々の分子を解析した結果、OR から入力される cAMP シグナルがないと軸索が正常に嗅球に配線されることが判明した。

次に、特定の OR に着目して cAMP のシグナル強度を変える実験を行ったところ、軸索の配線位置が嗅球の前後軸に沿ってシフトすることが見出された。したがって、嗅球の前後軸に沿った軸索の配線位置は、それぞれの OR から入力さ

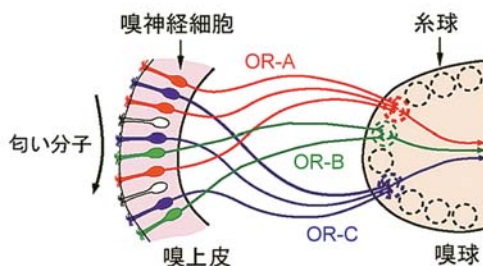
れる cAMP シグナルの強さによって規定されていることが示された。

さらにわれわれは、cAMP シグナルの強度に応じて「軸索ガイダンス分子」と呼ばれる分子群の発現量が決まっていて、その勾配で軸索の配線位置が決まることを見出した。軸索ガイダンス分子とは、軸索末端で軸索の配線の道案内をすることが知られている分子のことである。

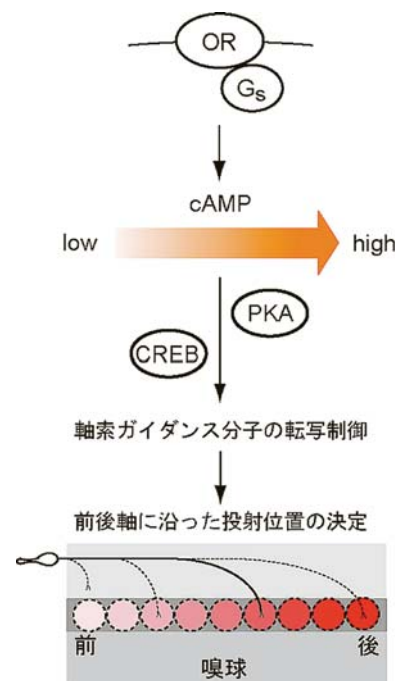
cAMP シグナルの強度によって軸索の配線位置が決まるという今回の発見 (図 2) は、嗅覚系のみならず、中枢神経系全般における回路形成の基本原則を理解する上できわめて重要なヒントを与えるものとして高く評価されている。

本研究は、T. Imai, M. Suzuki, H. Sakano, *Science*, **314**, 657-661, 2006 に掲載された。

(2006 年 9 月 20 日プレスリリース)



■ 図 1: 嗅覚系の神経回路



■ 図 2: 今回の発見の模式図