



平成29年6月22日

脳の中で機能的に異なる神経回路を分離する仕組みを発見
-性フェロモン回路は厳密に分離される-

【本研究成果のポイント】

- 交尾行動に関係する嗅覚系神経の樹状突起に、ある特定のタンパク質が強く発現していることを見出しました。
- この樹状突起上のタンパク質は、隣の樹状突起に発現する別のタンパク質と結合することで樹状突起同士の反発を引き起こしていました。
- 今回これらのタンパク質による樹状突起反発作用は、性フェロモン情報を伝える神経回路を他の匂い神経回路から厳密に分離するために必要であると考えられます。

【概要】

広島大学大学院理学研究科生物科学専攻の千原崇裕教授らの研究グループは、ショウジョウバエ嗅覚系を用いた研究により、軸索ガイダンス分子として有名な Eph、Ephrin タンパク質が樹状突起にも作用することを発見しました。とりわけ性フェロモン情報を司る神経回路で強く発現したことから、その他の匂い神経回路から分離するためにこれらのタンパク質が必要であることを見出しました。

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科（三浦正幸教授、大学院博士過程の安藏まりえさん、および当時研究員の関根清薫さん、当時大学院修士課程の牧原詩林さん、周健雄さん）との共同研究による成果です。

【背景】

我々の脳が正常に機能するためには、神経細胞の軸索^(注1)および樹状突起^(注2)の双方が特定の領域と結合し、正しく神経回路を作る必要があります。しかしながら、これまでに軸索については多くの研究がされてきましたが、樹状突起についてはその形態が複雑であることから未だ多くの部分がわかっていませんでした。また、脳のような複雑な神経回路集合体では、機能的に異なる神経回路がそれぞれ適切に“分離”することが重要になります。この神経回路の“分離”がうまくいかないと、神経情報の伝達、整理、蓄積に不都合が生じます。今回、遺伝学的な解析に適したショウジョウバエ、特にその嗅覚系神経回路の樹状突起を用いることで“どのようにして神経回路が適切に分離されるのか”その仕組みに関わる分子機構の解明に取り組みました。

【研究成果の内容】

ショウジョウバエ嗅覚系一次中枢^(注3)には約 50 個の“糸球体”とよばれる球状のシナプス構造体があり、それぞれに異なる匂い情報が集められます（図1）。投射神経の樹状突起は、それぞれ一つの糸球体に伸び、糸球体から匂い情報を受け取っています（図1：右側拡大図の神経）。この樹状突起の興味深い特徴として、同一の糸球体の中には3個から7個程度の投射神経が入っていると考えられていますが、決して他の糸球体にある投射神経の樹状突起と交わらないことが知られています。今回、発生中の嗅覚系一次中枢における Eph タンパク質の発現を調べたところ、交尾行動に重要

な性フェロモン感知に関係する糸球体で Eph タンパク質が強く発現することを見出しました。さらにショウジョウバエの遺伝学的手法を駆使し、樹状突起上の Eph タンパク質は、隣接する樹状突起上の Ephrin タンパク質と相互作用することで反発作用を示し、機能的に異なる神経回路が混線しないようにしていることを見出しました（図2，図3）。

【今後の展開】

脳のような限られたスペースの中で、膨大な数の神経の軸索と樹状突起は正確にシナプス結合する必要があります。一方、機能的に異なる神経回路は、たとえ隣り合っているもしっかりと“分離”する必要があります。本研究では、これまでに軸索ガイダンス分子として知られていた Eph および Ephrin タンパク質が、隣り合う樹状突起同士の“適切な分離”に必要であることを明らかとしました。本発見のポイントとして、Eph/Ephrin が軸索のみならず樹状突起でも機能すること、さらには機能的に異なる神経回路の分離システムの一部を明らかにしたことが挙げられます。今後は、嗅覚系以外の神経回路（視覚、聴覚、味覚など）でも Eph/Ephrin が同様の機能をもっているか確認する必要があります。

Eph および Ephrin タンパク質は、蛾やマウスにおいても性行動に関係する嗅覚系神経回路で強く発現しています。よって、Eph/Ephrin システムは性フェロモンに関連する神経回路を他の匂い神経回路から分離するのに適したシステムであると考えられます。もしかすると、性フェロモンに関連する神経回路は、Eph/Ephrin のような特殊な分子機構を用いてでも他の匂い神経回路から分離する必要があるのかもしれない。今後は Eph/Ephrin を操作した個体における性行動を調べることで、進化的に保存された神経回路分離システムとしての Eph/Ephrin の理解を進め、将来的には Eph/Ephrin を調節することで性フェロモン依存的な性行動をコントロールできるかもしれません。

用語解説

（1）軸索

神経細胞の細胞体から伸びる細い突起。神経情報を出力する。

（2）樹状突起

細胞体から樹木の枝のように分岐した突起。軸索からの神経情報を受け取る。

（3）嗅覚系一次中枢

嗅覚受容体神経の軸索と投射神経の樹状突起がシナプス結合し、ブドウの房のような構造をとる。約50個ある“ブドウの粒”は糸球体と呼ばれ、それぞれが異なる匂い情報を司る。

【発表論文】

本研究成果は、2017年6月22日「Genes & Development」に掲載されました。

<http://genesdev.cshlp.org>

論文タイトル：Dendritic Eph organizes dendrodendritic segregation in discrete olfactory map formation in *Drosophila*

著者：Marie Anzo, Sayaka Sekine, Shirin Makihara, Kinhong Chao, Masayuki Miura and Takahiro Chihara*

* Corresponding author（責任著者）

DOI 番号：10.1101/gad.297424.117

【参考資料】

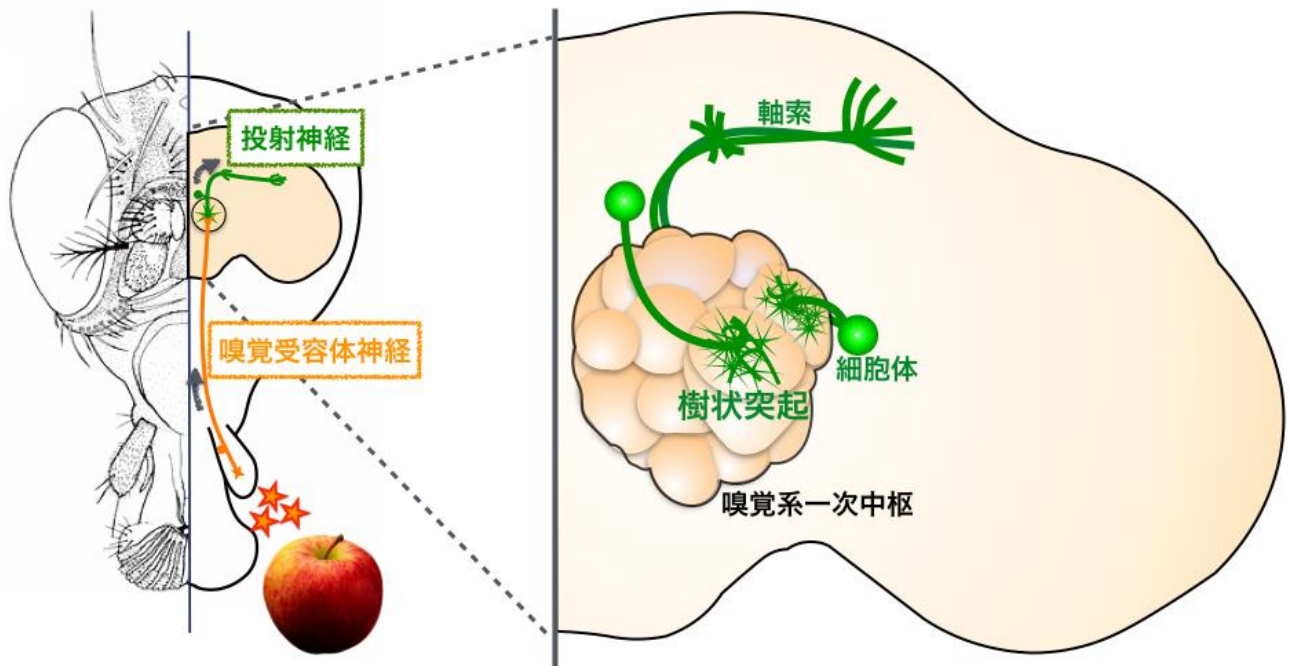


図 1. ショウジョウバエ嗅覚系

匂い物質は嗅覚器にて受容され、その情報は嗅覚受容体神経軸索を通過して嗅覚系一次中枢へと伝達される。嗅覚系一次中枢は“ブドウの房”のような構造をとり、約 50 個からなる糸球体（“ブドウの実”）それぞれが異なる匂い情報を受ける。片側脳半球には約 150 個の投射神経が存在し、それぞれが特定の糸球体へと樹状突起を伸ばす。

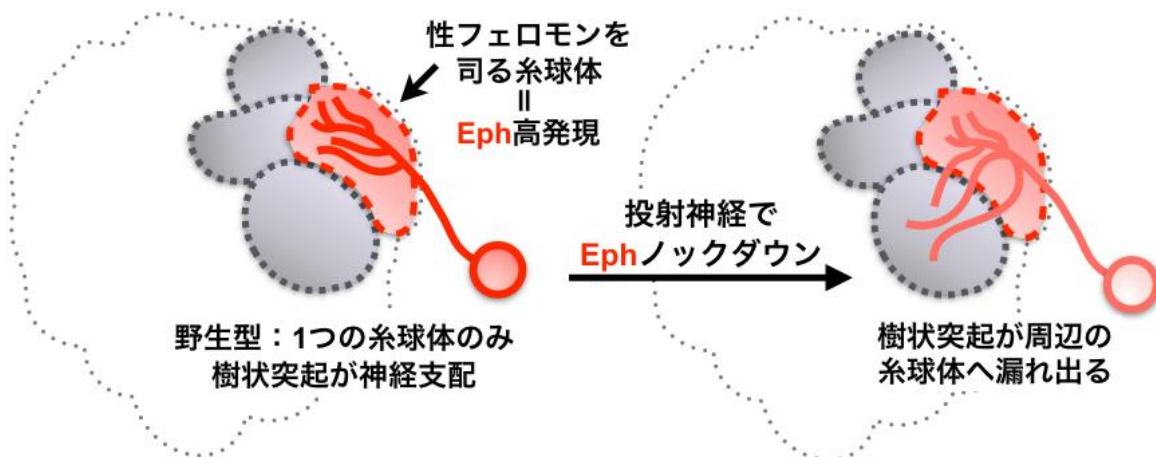


図 2. Eph タンパク質は性フェロモン情報を司る糸球体の樹状突起投射を制御する

Eph タンパク質は性フェロモン情報を受ける糸球体で強く発現している。この糸球体に投射する投射神経で Eph タンパク質の量を減らすと（ノックダウン）、その樹状突起は隣接する糸球体（Eph 低発現）へと漏れ出てしまう。

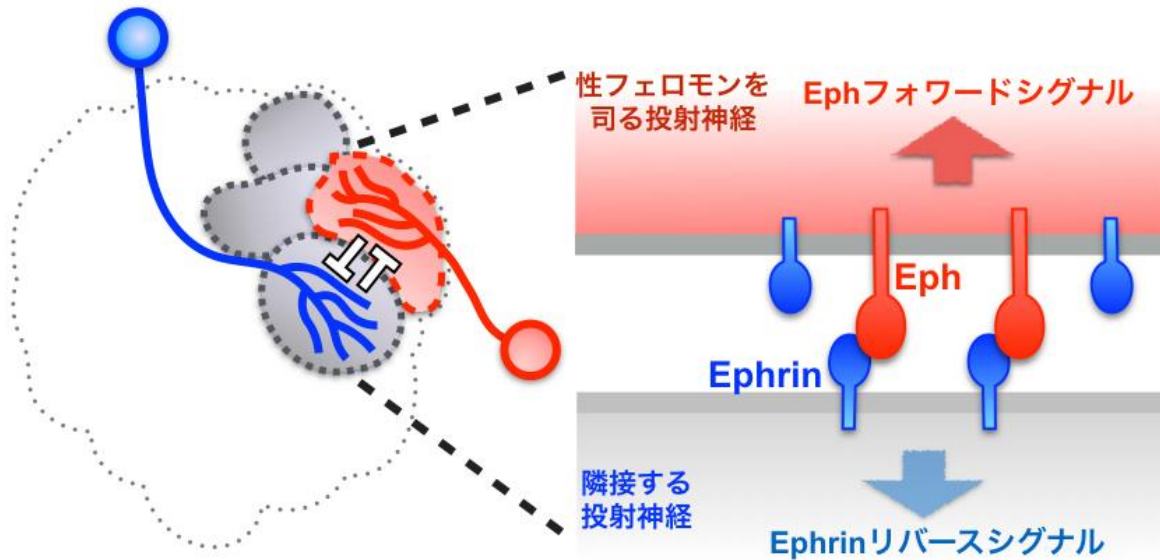


図 3. Eph、Ephrin タンパク質による樹状突起反発作用モデル図

性フェロモン情報を司る投射神経の樹状突起上の Eph タンパク質とそれに隣接する投射神経上の Ephrin タンパク質の相互作用の結果、それぞれの樹状突起内に双方向反発性の Eph フォワードシグナルおよび Ephrin リバースシグナルが走り、樹状突起同士が分離する。

【お問い合わせ先】

大学院理学研究科 生物学専攻 細胞生物学研究室
 教授 千原崇裕
 Tel : 082-424-7443 FAX : 082-424-0793
 E-mail : tchihrrara@hiroshima-u.ac.jp
 発信枚数 : A 4 版 4 枚 (本票含む)