

新潟大学 神経解剖学セミナー

神経細胞の Endfeet 離脱のメカニズム

星野 幹雄 先生

国立精神神経医療研究センター 神経研究所

病態生化学研究部・部長

2019年10月31日（木） 17時30分～18時30分
医療人育成センター セミナー室1（2階）

神経細胞はその前駆細胞であるラディアルグリアから生み出された後、すみやかに終足（endfeet）を脳室面から剥がして、上方へと移動を開始する。この過程がうまくいかないと、神経細胞の移動と配置、そして脳機能に支障をきたす。終足の離脱には N-cadherin の局所的な機能抑制が必要であることが脊髄で示唆されているが、その背後にある分子機構については未だに不明である。中脳は、脊髄に比べて遺伝子導入が簡単であり、大脳に比べて神経発生が単純（大脳ではラディアルグリアから Intermediate Progenitors も生み出される）であるため、この「終足の離脱」という神経細胞発生の重要かつ最初のイベントを研究するのに優れた系である。

我々は、発生途上の中脳において、DSCAM (Down Syndrome Cell Adhesion Molecule) が幼若神経細胞の終足に集積することを見出した。DSCAM を神経細胞特異的にノックダウンすると、神経細胞の終足が脳室面から離脱できなくなった。また、プロテオミクス解析、in vivo 遺伝子導入実験や様々な培養細胞実験などから、DSCAM の細胞内領域が G たんぱく質 Rap1 の活性化因子である RapGEF2 と結合すること、その結合によって DSCAM が Rap1 活性を抑制すること、そして N-Cadherin の終足への集積が阻害されて終足の離脱が引き起こされること、などを示唆する結果を得た。我々は、本研究で明らかにされた神経細胞発生の最初期のメカニズムが、中脳だけでなく、脊髄やあるいは大脳などにも適用できる普遍的なものではないかと考えている。また、DSCAM には細胞の均一分布 (Tiling) や自己神経突起の絡まりを防ぐ機能があることが知られているが、本研究からその背後にある分子メカニズムの一端が明らかにされたので、それについても紹介する。