

修士論文要旨

京都大学大学院生命科学研究科 統合生命科学専攻 シグナル伝達学分野 修士課程修了

研究テーマ α N-カテニンノックアウトマウスの小脳における異常の解析

研究の要旨

脳は複雑な層構造をしており、層構造が正しく形成されるためには、神経細胞が正常に移動することが重要である。神経細胞が移動するためには、移動する神経細胞とそれに接する細胞との接着と脱離が適切に制御されている必要があると考えられる。

カドヘリンを介した細胞間接着の制御はカドヘリンの細胞質領域にカテニンが結合することにより起こると考えられている。 α -カテニンは、カドヘリンとアクチン細胞骨格とをリンクする分子であり、カドヘリンと細胞骨格とを相互作用させることによって接着の制御をしていると考えられている。 α N-カテニンは、神経系に特異的に発現する α -カテニンのサブタイプで、神経細胞の接着に重要だと考えられる。

α N-カテニンノックアウトマウスは生後数日の間に死亡する。まれに成体にまで生き残った個体は、運動異常を示す。新生仔では、小脳において、プルキンエ細胞の一部が深部の白質に留まってしまうという異常がみられた。このことからプルキンエ細胞が正常に移動することができないのではないかと考え、プルキンエ細胞が移動をしている途中である胎生期において、細胞の分布や個々の形態の観察をした。 α N-カテニンノックアウトマウスではプルキンエ細胞が拡散し、移動が遅れていたほか、**leading process** が長いという形態の異常がみられた。

胎生期の正常マウスにおいて、 α N-カテニンは小脳の全体に発現が見られ、特に、プルキンエ細胞の **leading process** と、プルキンエ細胞の移動方向に沿う求心性の神経束に強く発現していた。プルキンエ細胞はまず **radial glia** に沿って移動すると考えられている。このことから α N-カテニンはプルキンエ細胞と **radial glia** との接着面でプルキンエ細胞の移動に関わる可能性が考えられた。また、プルキンエ細胞は α N-カテニンの発現の強い求心性の神経束とも相互作用している可能性があることが示唆された。

α N-カテニンノックアウトマウスのプルキンエ細胞は一部だけが移動ができない。カドヘリンのサブタイプには一部のプルキンエ細胞に発現するものがあるが、このようなタイプのカドヘリンの発現と、プルキンエ細胞の移動可能・不可能とに関係があるかどうかを検討したところ、はっきりとした関連はみられなかった。

また、プルキンエ細胞の層形成に関わる分子であるリーリンのシグナルと、 α N-カテニンとの関連性を検討した。 α N-カテニンノックアウトマウスの小脳において、リーリンは正常と同様に外顆粒層に発現していた。また、リーリンに変異のあるリーラーマウスにおいて、カドヘリン-カテニン複合体の組成に変化はみられなかった。本研究においては、リーリンシグナルと α N-カテニンとの関連は見出せなかった。