

ポスター

脊髄一次求心性軸索の投射路形成へのコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの  
関与

増田 知之, 志賀 隆 (筑波大学基礎医学系)

発生過程における神経回路の形成には、拡散性の因子と細胞接着分子などの非拡散性の因子の 2 つが関与している。私達は脊髄神経節から伸びる一次求心性軸索をモデル系として神経回路の形成機序を解析している。一次求心性軸索は脊髄背外側部のエントリーゾーンに向かって伸長し、脊髄内に侵入後、神経束を形成しながら後索を前後方向に走行し、最終的に脊髄灰白質内の標的領域に至りそこでシナプスを形成する。したがって、この投射系は標的領域の認識、神経束の形成やシナプス形成の機序を解明するのに適している。

当研究室ではこれまでに 3次元コラーゲンゲル培養法を用いた共培養によって、軸索伸長初期の脊髄神経節細胞に対して拡散性の軸索反発因子が作用していることを明らかにした。皮筋節、脊索、および脊髄腹側部は脊髄神経節の周囲に存在するが、軸索伸長初期には投射がみられないため“非標的 (non-target)”とみなすことができる。これらの組織は脊髄神経節細胞の軸索伸長に対して反発活性をもつ因子を放出していた。したがって、脊髄神経節の軸索伸長初期には“非標的”組織からの軸索反発因子が重要な役割を果たすことが示唆された。

現在、これらの軸索反発因子とその受容体の解析をおこなっている。遺伝子ノックアウトマウスや機能阻害抗体を用いた実験から、軸索反発因子として Sema3A/SEMA3A を含む複数の因子の関与が示された。一方で、軸索反発因子の受容体としては neuropilin-1 および免疫グロブリン

スーパーファミリー細胞接着分子に属する axonin-1/SC2/TAG-1 の関与が示唆された。この発見は、これまで細胞接着分子として非拡散性の軸索ガイド機構に関与すると考えられていた分子が、広く拡散性の軸索ガイド因子の受容体として関与することを示している。

さらに私達は“非標的”組織の示す反発活性へのコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) の関与について検討した。CSPGの1つであるアグリカンは軸索伸長期のニワトリ胚脊索の外周を取り巻く被膜部から分泌される。私達はアグリカンが実際に脊髄神経節細胞の軸索伸長を抑制することを確認したのち、酵素処理実験を用いて脊索被膜部由来の軸索反発作用にアグリカンが関与することを示した。Sema3A/SEMA3A , アグリカン等の軸索反発因子は、皮筋節、脊索、および脊髄腹側部で組織特異的に機能していると考えられる。