

論文の内容の要旨

マウス嗅細胞の背腹軸に沿った投射に於ける Robo1 陽性グリア細胞の役割

(A novel role of Robo1⁺ olfactory ensheathing cells in dorsoventral targeting of olfactory sensory neurons in mouse)

青木 真理

マウス嗅細胞の背腹軸に沿った軸索投射に関しては、嗅上皮における嗅細胞の位置と嗅球における投射先との間に、空間的な対応関係が存在する。マウス胎児期 11 日目以降、嗅細胞は背側から腹側へと時間を追って成熟し、成熟の順に嗅球へと軸索を伸長する。これに伴い、嗅細胞で軸索誘導分子とその受容体が背腹軸に沿って相補的かつ濃度勾配を持って発現することで、嗅上皮と嗅球との間のトポグラフィーが維持されることが明らかになっている。しかしながら、最初に軸索を伸長する背側嗅細胞がどのように投射経路を見出し、背腹軸投射の基点となる嗅球上の位置を定めるのか、という問題は未解決のままであった。本研究では、嗅細胞軸索の初期投射に関与することが示唆されていた軸索ガイダンス受容体 Robo1 がどのように機能するのかを解明した。

本研究ではまず、Robo1 欠損マウスを解析した。その結果、背側嗅細胞の軸索が嗅球腹側にも誤って投射すること、またその結果異所的な糸球が形成されることが判明した。次に、Robo1 がどこで発現しどのように機能するのかを解明した。当初 Robo1 は軸索伸長時期に背側嗅細胞において発現すると想定されたが、予想に反し、Robo1 の発現は、嗅細胞ではなく、olfactory ensheathing cell (OEC) と呼ばれるグリア細胞で観察された。

更に Robo1 陽性 OEC は、嗅上皮から嗅球に向かって伸長する嗅細胞の軸索に付随して、嗅上皮から嗅球へ運ばれることが判明した。更に、Robo1 の反発性リガンドとして知られる Slit 分子の発現を解析した結果、嗅細胞軸索の投射経路の外側領域で発現することが観察された。これらの結果から、Robo1 産生グリア細胞が背側嗅細胞の軸索に付随して、Robo1/Slit の反発性相互作用により、軸索を嗅球背側へ誘導することが示された。これまでに知られていた神経軸索の誘導機構としては、軸索-投射先の相互作用および軸索-軸索の相互作用が主であった。本研究で明らかにされた、グリア細胞が嗅細胞の軸索に付随することによって行なわれる投射誘導は、これまでに知られていない新しい神経投射メカニズムとして極めて重要であると言える。