

【目的】 6種類のLRR (Leucine-Rich Repeat) 膜貫通タンパク質よりなるSlitrkファミリーは中枢神経系の神経突起の伸展制御、シナプス形成およびシナプス機能維持において重要な役割を持つことが知られている。最近、我々はSlitrkファミリータンパク質がモノアミン性ニューロンを含む神経系の発達制御を行う可能性を見出した。今回はSlitrkファミリーの1つであるSlitrk4を欠損するマウスについて、神経発達の異常という観点から解析を行うことにした。

【方法】 独自に作製したSlitrk4欠損マウスに対して、恐怖条件付け実験を含む系統的行動解析、扁桃体スライスを用いた電気生理学的解析、免疫染色解析、定量的PCRや*in situ*ハイブリダイゼーションによる分子マーカー解析などを行った。野生型およびSlitrk4欠損型のES細胞からGABA性ニューロンを誘導して、カルレチニンやソマトスタチンなどのGABA性ニューロンサブタイプマーカータンパク質のウェスタンブロットによる定量解析を行った。

【結果】 Slitrk4欠損マウスでは恐怖記憶の獲得能、扁桃体のシナプス可塑性が増強していることが明らかになった。扁桃体のフィードバック制御を行うGABA性ニューロンのサブタイプの発生不全が生じており、このことが恐怖記憶の関連した行動異常の背景にあるものと考えられた。ES細胞から*in vitro*で神経分化を起こさせる実験系で、ソニックヘッジホッグシグナルを強める試薬を作用させたところ、Slitrk4を持つ細胞と持たない細胞の間では産み出されたGABA性ニューロンの種類が異なっていた。以上の結果から、Slitrk4欠損マウスではフィードバックニューロンの発生不全のため、扁桃体のシナプスの可塑性が変化し、恐怖記憶が強く形成されるようになるものと考えられた。近年、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 患者でSLITRK4の発現に変化があるという報告があり、本研究の研究成果はPTSDの病態の理解や治療法の改善に貢献するものと期待された。

Slitrk4はフィードバックニューロンの発生制御を通じて適正なレベルの恐怖記憶の成り立ちに寄与する

