169 高次脳機能を制御するプロトカドヘリン分子コード

千葉大学 大学院医学研究院 発生再生医学　　星名　直祐

【目的】神経回路の機能的役割は近年急速に明らかになってきているが、多様な脳機能がどのような神経細胞集団によって 構築されているのか、その分子基盤は未だ解明されていない。私たちは、さまざまな精神疾患と関連するプロトカドヘリン（PCDH）分子群に注目し、それらが関わる神経回路の接続パターンや機能的意義を明らかにすることを目指している。本研究では、異なる脳機能を制御する複数の並列的な神経回路を含む大脳基底核回路に焦点を当て、大脳基底核間接路における PCDH17 と PCDH10 が果たす役割を解明する。

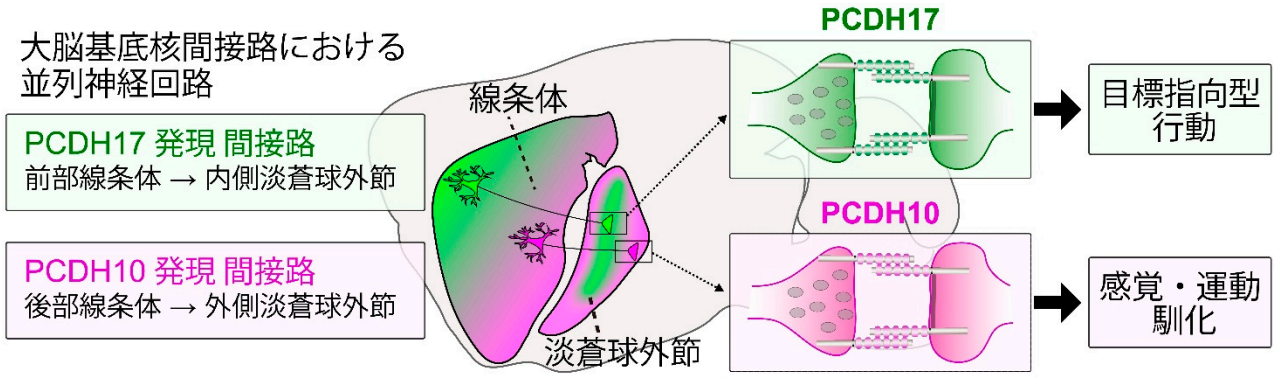
【方法】大脳基底核間接路における構造的・機能的に分割可能な並列神経回路を区別するため、PCDH17 および PCDH10 発現細胞を標識する条件型ノックインマウスを用いて、間接路における並列的な神経接続を可視化する。さらに、間接経路特異的な *Pcdh17* および *Pcdh10* 条件型ノックアウトマウスを用いた神経解剖学的、神経生理学的解析により神経回路の発達に与える影響を解析し、様々な行動解析により異なる行動制御に関与することを検討する。

【結果】PCDH17 は前部線条体→内側淡蒼球外節に、PCDH10 は後部線条体→外側淡蒼球外節を接続する並列神経回路に 発現することを示した。間接路特異的な PCDH17 および PCDH10 の欠損は、それぞれの PCDH が発現する領域においてシナプス発達異常を示すことを見出した。さらに、間接路 PCDH17 欠損は目標指向型行動に、間接路 PCDH10 欠損は運動および感覚の馴化に異常を示すことが明らかとなった。

【考察】大脳基底核において相補的発現パターンを示す PCDH17 と PCDH10 は、同種の PCDH が発現する領域に接続し、並列的な大脳基底核神経回路を構築する。さらに、PCDH17 と PCDH10 は大脳基底核並列回路において異なる脳機能を制御する分子であり、構造的・機能的に分かれた神経回路を確立するための分子コードとして働くと考えられる。

【発表】

1) 2023 年 12 月　第 46 回 日本分子生物学会年会、ポスター発表
2) 2024 年 7 月　NEURO2024、一般口演
3) 2024 年 8 月　第 38 回 日本大脳基底核研究会、一般演題
4) 2024 年 9 月　第 30 回 海馬と高次脳機能学会、特別講演
5) Hoshina N, Boeckers JM, Johnson-Venkatesh EM, Hoshina M, Matsumoto K, Das A, Rally VR, Sant J, Takafumi I, Umemori H. δ2-Protocadherins organize parallel indirect basal ganglia circuits. 論文改訂中



構造的・機能的に分割される大脳基底核間接路を構築するプロトカドヘリン分子コード

現在の所属：早稲田大学 高等研究所