

## 論 文 要 旨

## Netrin-G/NGL Complexes Encode Functional Synaptic Diversification

脊椎動物特異的シナプス接着分子 Netrin-G/NGL による  
シナプス機能多様化機構

松川 浩

シナプス接着分子は、細胞外領域の経シナプス性相互作用を介してプレシナプス膜とポストシナプス膜を架橋する膜蛋白質である。その働きは、シナプス形成や構造安定化だけでなく、リガンド/受容体結合を介したシグナル伝達を惹起し、可塑性などのシナプス機能を修飾する。シナプス接着分子の中には罹患率の高い精神疾患と関連するものも多く、近年注目されている。Netrin-G1 と netrin-G2 は脊椎動物特異的蛋白質で、異なる神経細胞群の軸策膜上に分布し、それぞれの受容体 NGL1 と NGL2 を投射先樹状突起部位に明確に区画配置する。Netrin-G1/NGL1 および netrin-G2/NGL2 相互作用は脳の広範囲で相互補完的な分布を示し、その分布様式は皮質や海馬などの層構造とよく一致する。この解剖学的棲み分けは、netrin-G1/NGL1 と netrin-G2/NGL2 相互作用が神経回路の情報処理に関与し、脳機能発揮に重要であることを示唆するが、その生理的意義はほとんど明らかにされていなかった。

我々は、netrin-G1、netrin-G2、NGL1、NGL2 の遺伝子欠損変異マウスの海馬神経回路について、netrin-G 欠損あるいは NGL 欠損 (netrin-G/NGL 相互作用の崩壊) によってどのようなシナプス機能破綻が引き起こされるのか調べた。海馬神経回路では、netrin-G1 (NGL1) は CA1 遠位層 (stratum lacunosum moleculare) および歯状回遠位層 (outer molecular layer) に、netrin-G2 (NGL2) は CA1 近位層 (stratum radiatum) および歯状回中間層 (middle molecular layer) に、いずれも層選択的分布様式を示す。免疫電子顕微鏡観察により、netrin-G と NGL がそれぞれプレシナプス膜とポストシナプス膜に局在する接着分子であることを実証した。Netrin-G1 欠損マウスのシナプスでは長期・短期可塑性が減弱し、対照的に netrin-G2 欠損マウスでは亢進していた。Netrin-G1 欠損マウスでは PKC の活性化が低下していたが、netrin-G2 欠損では正常だった。これらのことは、netrin-G1/NGL1 と netrin-G2/NGL2 の経シナプス性相互作用は異なるシグナル伝達系とリンクして可塑性誘導を制御していることを示唆する。短期可塑性において、netrin-G 欠損と同様の異常がそれぞれの受容体 NGL 欠損マウスでも見出された。さらには、NGL 欠損はリガンド netrin-G のシナプス局在性を顕著に消失させることが明らかになった。短期可塑性はプレシナプス機能に依存することから、プレシナプス機能成熟 (あるいは維持) に逆行性シグナル (NGL→netrin-G) が重要であることが示唆された。

本研究で我々は、netrin-G1/NGL1 と netrin-G2/NGL2 は異なる神経回路に分布し、異なるシグナル伝達系とリンクしてシナプス可塑性機能の多様化をもたらしていることを明らかにした。これら 2 組の結合は皮質や海馬などの層構造とも関連し、主に興奮性神経回路に分布することから、興奮性入力間のバランス制御に重要であることが予想される。ヒト netrin-G と統合失調症、双極性障害、自閉症との関連が報告されている。Netrin-G/NGL 相互作用の特徴的な分布とシナプス機能修飾から、これら精神疾患の原因解明の糸口が見出されるかもしれない。