

『新規の神経回路形成分子 LOTUS の発見：Nogo 受容体拮抗作用による神経束形成』
Discovery of a novel axon guidance molecule LOTUS: Antagonism of Nogo receptor by LOTUS serving
for axon tract formation

竹居光太郎 Kohtaro Takei

横浜市立大学大学院医学研究科分子薬理神経生物学教室

Department of Molecular Pharmacology and Neurobiology, Yokohama City University

Graduate School of Medicine

(1) ユニークな機能的スクリーニング法による新規分子の発見

マウス終脳の嗅索 (Lateral Olfactory Tract: LOT)は、嗅球から嗅皮質に投射する嗅覚情報の2次投射路で、胎生12日から14日のわずか2日間で終脳の外側域に密な神経束として形成される。我々は、LOT形成に関わる機能分子を探索・同定する目的で、光照射分子不活性化 (CALI) 法の改変技術を用いた機能的スクリーニング法を開発適用し、新規の神経回路形成分子 LOT usher substance (LOTUS) を発見した。続いて、LOTUSの結合分子としてNogo66受容体-1 (NgR1) が同定された。

(2) 内在性 Nogo 受容体アンタゴニストの発見

NgR1は、ミエリン膜上に存在する3種の神経成長阻害因子 Nogo, MAG, OMgp の共通の受容体である。NgR1がこれらのリガンドを受容すると、神経成長円錐の崩壊や神経突起伸長阻害を引き起こすため、NgR1を介する作用は神経再生を困難にする主要因として考えられている。LOTUSの発現していない脊髄後根神経節細胞にLOTUSを強制発現させたり、LOTUSが発現している嗅球神経細胞でLOTUSを遺伝子欠損させたりしてNogoに対する応答を解析した結果、LOTUSはNogoによる作用を抑制する内在性のNgR1アンタゴニストとして働くことが明らかとなった。

(3) 新しい軸索ガイダンス機構：Nogo 受容体拮抗作用による神経束形成

lotus-KOマウスのLOTをDiIトレース法によって可視化したところ、LOTが脱束化する表現型を得た。*lotus*遺伝子および*ngr1*遺伝子の両方を欠損させたダブルKOマウスではLOTの脱束化が見られなかった。これらの結果は、*lotus*-KOによるLOT脱束化が*ngr1*遺伝子を同時に欠損することでレスキューされたことを示し、*lotus*遺伝子の欠損によってNogoへの応答性が生じて脱束化したと考えられた(図1)。以上より、LOTUSとNgR1の相互作用はNgR1機能を負に制御し、LOT形成に寄与することが明らかになった。

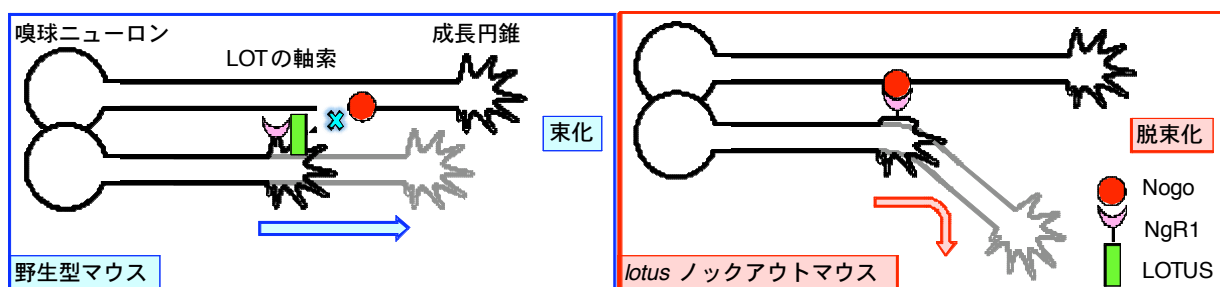


図1 LOT形成機構のモデル。野生型マウスにおいては、LOTUSがNogo-NgR1の結合を阻害する(左図)。一方、*lotus*-KOマウスでは、LOTUSの欠損により軸索上のNogoとNgR1が結合し、互いの軸索が反発し合っって脱束化する(右図)。

参考文献: Sato et al., Cartilage acidic protein-1B (LOTUS), an endogenous Nogo receptor antagonist for axon tract formation, *Science* 333: 769-773, 2011.