

いて報告されている。これらの事実は SPHK1 が抗がん剤の感受性予測因子ならびに抗がん化学療法の新規分子標的である可能性を示している。

### おわりに

これらの研究によってスフィンゴ脂質代謝系酵素はタンパク質修飾ないし局在の変化による初期応答の活性化機序に加えて、転写調節によるタンパク質量変化による長期的な活性調節を受けていることが明らかにされた。スフィンゴ脂質代謝中間産物はいくつかの酵素の活性ならびに局在により調節されているため、細胞の分化、増殖、細胞死などのうち、長期応答の生命現象の解析にはこれらすべての酵素の転写レベルでの調節機序の解明が不可欠と考えられる。限られた経験であるが、転写調節に関しては必ずしも調節部位のコンピューターサーチが万能ではなく、実際の地道な検証が必要と実感している。

- Hait, N.C., Oskeritzian C.A., Paugh, S.W., Milstein, S., & Spiegel, S. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, 1758, 2016–2026.
- Taha, T.A., Hannun, Y.A., & Obeid, L.M. (2006) *J. Biochem. Mol. Biol.*, 39, 113–131.
- Murate, T., Suzuki, M., Hattori, M., Takagi, A., Kojima, T., Tanizawa, T., Asano, H., Hotta, T., Saito, H., Yoshida, S., & Tamiya-Koizumi, K. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 9936–9943.
- Langmann, T., Buechler, C., Ries, S., Schaeffler, A., Aslanidis, C., Schuierer, M., Weiler, M., Sandhoff, K., de Jong, P.J., & Schmitz, G. (1999) *J. Lipid Res.*, 40, 870–880.
- Nakade, Y., Banno, Y., T-Koizumi, K., Hagiwara, K., Sobue, S., Koda, M., Suzuki, M., Kojima, T., Takagi, A., Asano, H., Nozawa, Y., & Murate, T. (2003) *Biochim. Biophys. Acta*, 1635, 104–116.
- Marchesini, N., Luberto, C., & Hannun, Y.A. (2003) *J. Biochem.*, 278, 13775–13783.
- Edsall, L.C., Pirianov, G.G., & Spiegel, S. (1997) *J. Neurosci.*, 17, 6952–6960.
- Pitson, S.M., Moretti, P.A., Zebol, J.R., Lynn, H.E., Xia, P., Vadas, M.A., & Wattenberg, B.W. (2003) *EMBO J.*, 22, 5491–5500.
- Terada, N., Banno, Y., Ohno, N., Fujii, Y., Murate, T., Sarna, J.R., Hawkes, R., Zea, Z., Baba, T., & Ohno, S. (2004) *J. Comp. Neurol.*, 469, 119–127.
- Sobue, S., Hagiwara, K., Banno, Y., Tamiya-Koizumi, K., Suzuki, M., Takagi, A., Kojima, T., Asano, H., Nozawa, Y., & Murate, T. (2005) *J. Neurochem.*, 95, 940–949.
- Murakami, M., Ichihara, M., Sobue, S., Kikuchi, R., Ito, H., Kimura, A., Iwasaki, T., Takagi, A., Kojima, T., Takahashi, M., Suzuki, M., Banno, Y., Nozawa, Y., & Murate, T. (2007) *J. Neurochem.*, 102, 1585–1594.
- Sobue, S., Iwasaki, T., Sugisaki, C., Nagata, K., Kikuchi, R., Murakami, M., Takagi, A., Kojima, T., Banno, Y., Akao, Y., Nozawa, Y., Kannagi, R., Suzuki, M., Abe, A., Naoe, T., &

Murate, T. (2006) *Leukemia*, 20, 2042–2046.

- Baran, Y., Salas, A., Senkal, C.E., Gunde, U., Bielawski, J., Obeid, L.M., & Ogretmen, B. (2007) *J. Biol. Chem.*, 282, 10922–10934.
- Akao, Y., Banno, Y., Nakagawa, Y., Hasegawa, N., Kim, T.J., Murate, T., Igarashi, Y., & Nozawa, Y. (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 342, 1284–1290.

村手 隆

(名古屋大学医学部保健学科)

Transcriptional regulation of sphingolipid metabolic enzymes  
Takashi Murate (Nagoya University School of Health Sciences, Daiko Minami 1-1-20, Higashi-ku, Nagoya, 461-8673, Japan)

## 樹状細胞サブセットの分化経路

### はじめに

樹状細胞 (dendritic cell; DC) は強力な抗原提示能を有し、ほぼ生体内全域に分布し、末梢の組織において侵入した細菌やウイルス、あるいはウイルス感染等によって損傷を受けた細胞の死骸・断片などを取り込み、輸入リンパ管を経由し所属リンパ節に移動する<sup>1)</sup>。移動後、捕獲した抗原を T 細胞に提示し免疫応答を誘導する。また、定常状態において未熟な DC が自己由来の抗原を取り込み、ウイルス由来の RNA, DNA あるいは細菌菌体成分、炎症に伴うサイトカイン刺激等がない場合 (成熟シグナルを受けない場合)、免疫寛容を誘導すると考えられている<sup>2)</sup>。樹状細胞は骨髄由来の白血球であり、抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) という共通の機能を持つが、分布する組織によって異なるサブセットが存在する<sup>3)</sup>。本稿では異なる樹状細胞サブセットへの分化経路について述べたい。

### 1. 樹状細胞サブセット

樹状細胞は前述したように不均一な白血球の細胞集団である。例えば、表皮中にはランゲルハンス細胞 (Langerhans cell; LC), 真皮中には真皮内樹状細胞 (dermal DC), 粘膜固有層に存在する DC などはこちら組織において抗原を捕獲後、所属リンパ節に移動し、抗原を T 細胞に提示する。言い換えれば、これら樹状細胞群は migratory DC

表 1 様々なリンパ組織でのマウス樹状細胞サブタイプの分布

	CD4 <sup>-</sup> CD8α <sup>+</sup> CD205 <sup>+</sup> CD11b <sup>-</sup> DC	CD4 <sup>+</sup> CD8α <sup>-</sup> CD205 <sup>-</sup> CD11b <sup>+</sup> DC	CD4 <sup>-</sup> CD8α <sup>-</sup> CD205 <sup>-</sup> CD11b <sup>+</sup> DC	CD4 <sup>-</sup> CD8α <sup>-</sup> CD205 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> DC	CD4 <sup>-</sup> CD8α <sup>+</sup> CD205 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> ランゲルハンス細胞
各臓器における 樹状細胞サブセット の割合 (%)					
脾臓	23	56	19	<4	<1
胸腺	70				
腸間膜リンパ組織	19	4	37	26	<4
皮下所属リンパ節	17	4	17	20	33

定常状態のマウスを用いたデータ

とも呼べる。

一方、二次リンパ組織内に在住 (resident) する樹状細胞サブセット (resident DC) が存在する。これら resident DC はリンパ管を経由してリンパ組織に移動することはなく、むしろリンパ組織に由来する抗原を提示している。また、これら resident DC は CD4, CD8α, CD11b の発現の違いにより、CD4<sup>-</sup>CD8α<sup>+</sup>CD11b<sup>-</sup>DCs, CD4<sup>+</sup>CD8α<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>DCs, CD4<sup>-</sup>CD8α<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup>DCs の三つのサブセットに分類できる。本稿では、これらのサブセットを古典的樹状細胞 (conventional DC; cDC) と呼ぶ (表 1)。もう一つの重要な DC サブセットとして、形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid DC; pDC) がある。pDC はウイルス感染や CpG に反応して顕著な I 型インターフェロンを産生するため、IPCs (interferon producing cells) と呼ばれる<sup>4)</sup>。

一方、定常状態では認められず、感染時や炎症時に出現してくる炎症性の樹状細胞群もある。*Listeria monocytogenes* 感染時の脾臓には TNF-α と iNOS を産生する Tip-DC (TNF/iNOS-producing DC) が動員され、バクテリア感染時の自然免疫に重要な役割を担っている<sup>5)</sup>。

## 2. 定常状態の樹状細胞の起源

従来、樹状細胞はリンパ球系前駆細胞から分化するリンパ球系樹状細胞と骨髄系前駆細胞から分化する骨髄系樹状細胞という 2 系列が存在すると考えられていた。Inaba らはマウス骨髄中の MHC クラス II<sup>-</sup>CD4<sup>-</sup>CD8α<sup>-</sup>B220<sup>-</sup>細胞分画を GM-CSF で培養したところ、DC、マクロファージ及び顆粒球が分化してくること、さらにこの DC は CD11c<sup>+</sup>MHC クラス II<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>CD8α<sup>-</sup>であることを見出した<sup>6)</sup>。また、Caux らはヒト臍帯血由来の CD34<sup>+</sup>細胞を GM-CSF と TNF-α で培養すると CD1a<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup>あるいは CD1a<sup>-</sup>CD

14<sup>+</sup>の 2 種類の DC へと分化し、それぞれが LC または dermal DC へと分化することを見出した<sup>7)</sup>。さらにヒト末梢血単球を GM-CSF と IL-4 で培養すると DC へと分化することが示された<sup>8)</sup>。これら一連の結果は、DC が骨髄系前駆細胞由来であることを支持していた。

一方、Shortman らのグループはマウス胸腺中のリンパ球系前駆細胞から樹状細胞が分化してくることを見出した<sup>9)</sup>。この樹状細胞は従来の DC とは異なり、CD8α と CD205 (DEC205) を発現しており、さらに脾臓やリンパ節中にも同様な表現型の DC が存在することが示された。ヒト骨髄中には骨髄系細胞への分化能がなく、B, NK 細胞及び DC に分化するリンパ球系前駆細胞も見出された<sup>10)</sup>。これらの一連の結果は、リンパ球系由来の DC が存在することを支持し、当時は lymphoid DC と呼ばれていた。またヒトでは、plasmacytoid T cell あるいは plasmacytoid monocyte と呼ばれる細胞がリンパ組織や末梢血に見出された (現在の pDC である)<sup>4)</sup>。この細胞群は骨髄系のマーカーを発現しておらず、かつ CD4 やプレ T 細胞受容体 α 鎖を発現している点で、胸腺中の CD8α<sup>+</sup> lymphoid DC と似ていたことからリンパ球系由来ではないかと考えられていた。しかし、マウス CD8α<sup>+</sup> lymphoid DC とヒト pDC では機能が異なっていた。また当時は、マウス CD8α<sup>+</sup> lymphoid DC ではないヒト pDC のマウス counter part の存在が示唆されていたが同定されていなかった。いずれにせよ、DC は骨髄系、リンパ球系という異なる 2 系列からそれぞれ分化してくる DC サブセットがあると考えられていた。

その後の研究から、cDC も pDC も骨髄系及びリンパ球系前駆細胞の両系列から分化してくることが証明され、さらに、DC 分化能を有する造血前駆細胞のうち Flt3 陽性分画に保存されていることが明らかとなった (図 1)<sup>11)</sup>。最近

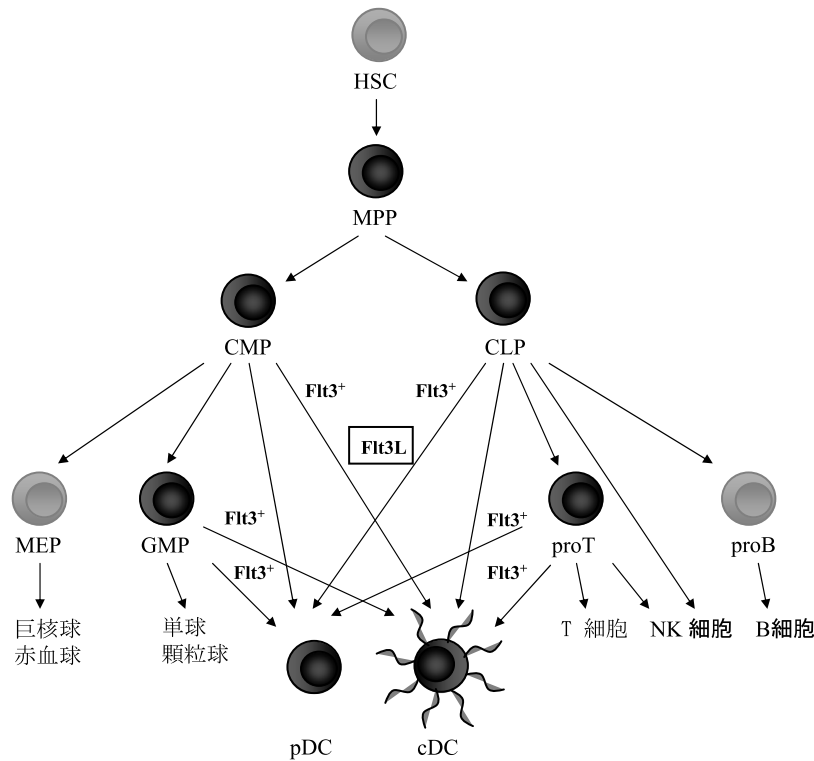


図1 造血前駆細胞から pDC 及び cDC への分化経路

従来、マウス pDC と cDC は他の系列の細胞群とは異なり、リンパ球系前駆細胞 (common lymphoid progenitor; CLP, pro-T)、骨髄系前駆細胞 (common myeloid progenitor; CMP, granulocyte/monocyte progenitor; GMP) から分化してくる。また各前駆細胞の樹状細胞分化能は Flt3 陽性細胞分画に保存されている。一方、megakaryocyte/erythrocyte progenitor (MEP) と pro-B 細胞には樹状細胞への分化能はない。

我々は、DC へ分化能を持たずかつ Flt3 陰性である赤血球・巨核球分化系列にコミットしている megakaryocyte/erythrocyte progenitor (MEP) にヒト Flt3 を強制発現させると、樹状細胞分化系譜決定機構に重要と考えられる転写因子 (STAT3, PU.1, C/EBP $\alpha$ ) とその下流の標的サイトカイン受容体遺伝子群 (G-CSF, M-CSF, GM-CSF の受容体) の発現誘導が認められ、樹状細胞分化能を獲得することを証明した<sup>12)</sup>。さらに、Flt3 リガンド遺伝子欠損マウスや Flt3 特異的抑制剤投与マウスでは、pDC 及び cDC の数が著しく減少している点や、逆に Flt3 リガンド投与あるいは Flt3 リガンド過剰発現マウスでは樹状細胞数が増加する点からも、樹状細胞分化における Flt3 シグナルの重要性が支持される。

### 3. 樹状細胞サブセットに共通の前駆細胞

現在まで、樹状細胞への分化能を持つ前駆細胞が同定さ

れている。Bruno らはマウス骨髄及び血球から CD11c<sup>+</sup>CD31<sup>+</sup>Ly6c<sup>+</sup>細胞群を見出した。この細胞は M-CSF あるいは GM-CSF 存在下でマクロファージ、cDC にそれぞれ分化し、インフルエンザウイルスで刺激すると、IFN- $\alpha$  を産生した。また FTOC の培養システムを用いると CD8 $\alpha$ <sup>+</sup>DC と CD8 $\alpha$ <sup>-</sup>DC へと分化し、彼らはこの細胞群を“pre-immunocytes”と名づけた<sup>13)</sup>。del Hoyo らは、マウス血中より、CD11c<sup>+</sup>MHC クラス II<sup>-</sup>CD11b<sup>+</sup>B220<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>細胞群を精製し、致死量の放射線を照射したマウスに移植したところ、脾臓にて pDC、CD8 $\alpha$ <sup>+</sup>DC かつ CD8 $\alpha$ <sup>-</sup>DC へと分化することを報告した<sup>14)</sup>。しかしその後、この細胞群には多くの NK 細胞が混入していることが報告され、本当にこの細胞群中に DC 前駆細胞が存在するかどうかは明らかになっていない<sup>14)</sup>。Fogg らはケモカイン受容体 CX<sub>3</sub>CR1-GFP ノックインマウスを用いて、GFP の発現を指標に骨髄から lin<sup>-</sup>c-kit<sup>+</sup>CX<sub>3</sub>CR1<sup>+</sup>前駆細胞を見出した。この前駆細胞

は *in vitro* クローナルアッセイにおいて、M-CSF 依存的にマクロファージと DC のみへと分化し、*in vivo* に移植したところ、脾臓にてマクロファージ、CD8 $\alpha^+$ DC かつ CD8 $\alpha^-$ DC のみへと分化し、pDC あるいは顆粒球へは分化しなかった<sup>15)</sup>。またこの前駆細胞が CMPs の下流に位置したことから、彼らは MDP (macrophage and dendritic cell progenitor) と名づけた<sup>15)</sup>。彼らの結果は、マクロファージと古典的樹状細胞は同一の経路で分化し、pDC は別の経路から分化してくる可能性を示唆している。一方、Naik はマウス脾臓から、CD8 $\alpha^+$ DC かつ CD8 $\alpha^-$ DC のみへと分化する pre-cDC を単離した<sup>16)</sup>。

このように、cDC への分化能を有する前駆細胞は幾つか報告されているが、現在まで、単一細胞から pDC と cDC のみに分化する前駆細胞は同定されていない。そこで、我々はマウス骨髄から、樹状細胞サブセットのみにコミットした前駆細胞の同定、純化を試みた。

#### 4. マウス共通前駆細胞の同定

Flt3 リガンド/Flt3 は定常状態における pDC と cDC の分化に必須なサイトカイン/サイトカイン受容体である。また骨髄において樹状細胞分化能を持つ前駆細胞群は Flt3 陽性細胞に限局していた。そこで我々は、造血幹細胞及び骨髄系前駆細胞が濃縮している lin $^-$ c-kit $^{high}$  細胞分画以外の lin $^-$ c-kit $^{int}$  細胞分画の Flt3 陽性分画に着目した。この分画をさらに M-CSF receptor (M-CSFR) と IL-7R $\alpha$  で染色し、Flt3 $^+$ M-CSFR $^+$ IL7R $\alpha^+$  の細胞群を見出した。この lin $^-$ c-kit $^{int}$  Flt3 $^+$ M-CSFR $^+$ IL7R $\alpha^+$  細胞群 (以下 Flt3 $^+$ M-CSFR $^+$ 細胞と呼ぶ) は、MHC クラス II-, CD11c- であった。さらに各種サイトカイン存在下による *in vitro* コロニーアッセイを行ったところ、この Flt3 $^+$ M-CSFR $^+$ 細胞は骨髄系細胞への分化能はほとんどなく、赤芽球系及び pro B 細胞への分化能は全くなかった。この Flt3 $^+$ M-CSFR $^+$ 細胞を Flt3 リガンド存在下で 8 日間培養したところ、驚くべきことに 95% 以上の細胞が CD11c $^+$ MHC クラス II $^+$  となり、この中には CD11c $^+$ B220 $^+$  pDC と CD11c $^+$ B220 $^-$  cDC が含まれていた。さらにこのマウスストローマ細胞 Ac6 と Flt3 リガンドを用いたクローナルアッセイを行ったところ、27% の細胞が CD11c $^+$  となった。このうち 26.5% の細胞が pDC と cDC へ分化した bi-potent な前駆細胞であり、14.7% の細胞が pDC のみへ分化し、残り 58.8% が cDC のみへと分化した。これらの結果は、Flt3 $^+$ M-CSFR $^+$ 細胞中には pDC/cDC 共通前駆細胞が存在することを強く示唆している。

さらにこの細胞を、致死量、半致死量の放射線を照射し

たマウスあるいは 2-3 週齢の若いマウスにそれぞれ移植したところ、どの条件においても、脾臓において pDC と CD4 $^-$ CD8 $\alpha^+$ , CD4 $^-$ CD8 $\alpha^-$ , CD4 $^+$ CD8 $\alpha^-$  の cDC サブセットへと分化し、他の細胞系列へは全く分化しなかった。また、2-3 週齢のマウスのリンパ節でも pDC と cDC が検出された (ドナー由来の pDC/cDC がレシピエントのリンパ節で検出できたのはおそらく我々の結果が初めてであろう)。

さらにこの前駆細胞の起源 (骨髄球系かリンパ球系か) を検討するため、Flt3 $^+$ lin $^-$ c-kit $^{high}$  細胞 (短期造血幹細胞と多能性前駆細胞を含む分画)、Flt3 $^+$ 骨髄球系前駆細胞、あるいは Flt3 $^+$ リンパ球系前駆細胞を骨髄内に注射し、4 日後の骨髄を解析したところ、どの細胞からも Flt3 $^+$ M-CSFR $^+$ 細胞が分化してきた。

これらの結果から、我々はこの lin $^-$ c-kit $^{int}$ Flt3 $^+$ M-CSFR $^+$ 細胞を common dendritic progenitor (CDP) と名づけた (図 2)。我々の発見した CDP は、pDC と cDC サブセットのみの分化能を有する点や細胞表面マーカーの発現においても従来の造血系前駆細胞とは異なる。我々の考える定常状態における pDC と cDC の分化モデルでは、Flt3 陽性の各造血前駆細胞 (ST-HSC, MPP, CMPs, CLPs) から CDP が分化する。その後、CDP は血中の DC progenitor を経由して、脾臓、リンパ節の pDC 及び cDC へと分化し、DC のホメオスタシスを維持していると考えられる。一方、cDC においては別の経路として MDP を介した経路も存在する。CDP と MDP は共に cDC サブセットへの分化能を有するが、細胞表面マーカー発現や分化能の違い、またサイトカインへの反応性の違いから異なる前駆細胞である。

今後は CDP の遺伝子発現プロファイリング解析を行い、さらには DC の分化に関与する分子やヒトの counterpart の検索などを行い、DC の分化決定のメカニズムに迫りたい。

- 1) Banchereau, J. & Steinman, R.M. (1998) *Nature*, 392, 245-252.
- 2) Steinman, R.M., Hawiger, D., & Nussenzweig, M.C. (2003) *Annu. Rev. Immunol.*, 21, 685-711.
- 3) Shortman, K. & Naik, S.H. (2007) *Nat. Rev. Immunol.*, 7, 19-30.
- 4) Liu, Y.J. (2005) *Annu. Rev. Immunol.*, 23, 275-306.
- 5) Serbina, N.V., Salazar-Mather, T.P., Biron, C.A., Kuziel, W.A., & Pamer, E.G. (2003) *Immunity*, 19, 59-70.
- 6) Inaba, K., Inaba, M., Romani, N., Aya, H., Deguchi, M., Ikehara, S., Muramatsu, S., & Steinman, R.M. (1992) *J. Exp. Med.*, 176, 1693-1702.
- 7) Caux, C., Vanbervliet, B., Massacrier, C., Dezutter-Dambuyant,

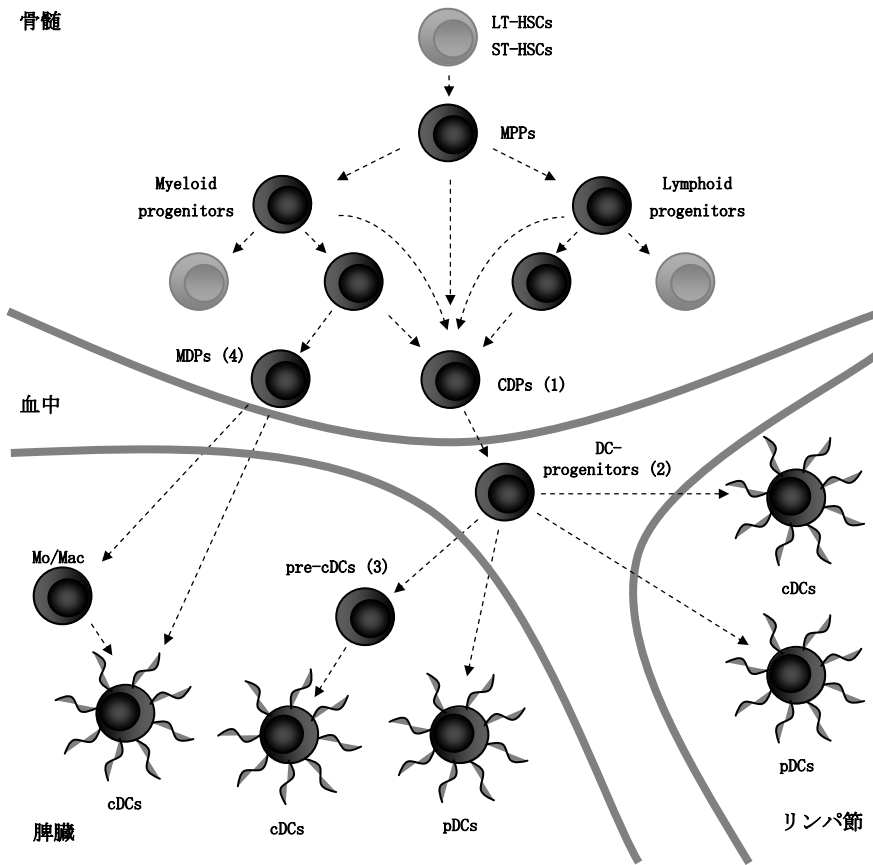


図2 造血前駆細胞から pDC 及び cDC への分化モデル

骨髄において、Flt3 陽性の多能性前駆細胞 (multipotent progenitors; MPPs), 骨髄系前駆細胞 (common myeloid progenitors; CMPs) 及びリンパ球系前駆細胞 (common lymphoid progenitors; CLPs) から樹状細胞前駆細胞 (1; CDPs) が分化してくる。この分化決定は Flt3 のシグナルの強さによって規定されると考えられる (Onai *et al.*, J.E.M. 2006)。CDP は血中において、DC progenitors (2; del Hoyo *et al.*, Nature 2002) を生じ、脾臓及びリンパ節にホーミングして、pDC 及び cDC へと分化することができると考えられる。この経路は定常状態のリンパ組織の樹状細胞ホメオスタシスにおいて、Flt3 リガンドが制御する樹状細胞分化の主要な経路である。別の経路として、脾臓では pre-cDC (3; Naik *et al.*, Nat. Immunol. 2006) を介した経路があり、cDC のみが分化すると考えられる。骨髄由来の Macrophage and DC progenitors (4; MDPs; Fogg *et al.*, Science 2006) は、脾臓においてマクロファージと cDC に分化することができる。この MDP は pDC への分化能がなく、定常状態及び炎症状態において、GM-CSF 及び M-CSF 依存的に cDC 及びマクロファージへと分化していると考えられている。

C., de Saint-Vis, B., Jacquet, C., Yoneda, K., Imamura, S., Schmitt, D., & Banchereau, J. (1996) *J. Exp. Med.*, 184, 695-706.

8) Sallusto, F. & Lanzavecchia, A. (1994) *J. Exp. Med.*, 179, 1109-1118.

9) Ardavin, C., Wu, L., Li, C.L., & Shortman, K. (1993) *Nature*, 362, 761-763.

10) Galy, A., Travis, M., Cen, D., & Chen, B. (1995) *Immunity*, 3, 459-473.

11) Karsunky, H., Merad, M., Cozzio, A., Weissman, I.L., & Manz, M.G. (2003) *J. Exp. Med.*, 198, 305-313.

12) Onai, N., Obata-Onai, A., Tussiwand, R., Lanzavecchia, A., & Manz, M.G. (2006) *J. Exp. Med.*, 203, 227-238.

13) Bruno, L., Seidl, T., & Lanzavecchia, A. (2001) *Eur. J. Immunol.*, 31, 3403-3412.

14) del Hoyo, G.M. Martin, P., Vargas, H.H., Ruiz, S., Arias, C.F., & Ardavin, C. (2002) *Nature*, 415, 1043-1047.

15) Fogg, D.K., Sibon, C., Miled, C., Jung, S., Aucouturier, P., Littman, D.R., Cumano, A., & Geissmann, F. (2006) *Science*, 311, 83-87.

- 16) Naik, S.H., Metcalf, D., van Nieuwenhuijze, A., Wicks, I., Wu, L., O'Keeffe, M., & Shortman, K. (2006) *Nat. Immunol.*, 7, 663-671.
- 17) Onai, N., Obata-Onai, A., Schmid, M.A., Ohteki, T., Jarrossay, D., & Manz, M.A. (2007) Identification of clonogenic common Flt3<sup>+</sup>M-CSFR<sup>+</sup> plasmacytoid and conventional dendritic cell progenitors in mouse bone marrow. *Nat. Immunol.*, 8, 1207-1216.

小内 伸幸, 小内 亜矢, 樗木 俊聡  
(秋田大学大学院医学系研究科生体防御学分野)

#### Developmental pathway of dendritic cell subsets

Nobuyuki Onai, Aya Obata-Onai, and Toshiaki Ohteki (Department of Immunology, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita-city, Akita 010-8543, Japan)

### 嗅覚受容体に依存した軸索投射の分子機構

#### 1. はじめに

様々な高次機能を担う我々の脳は無数の神経細胞から成り立っている。個々の神経細胞はそれぞれ異なる入力を受け、異なる神経細胞へと出力する。しかしながら、無数の神経細胞の個性や神経接続特異性が、分子レベルでどのように保障されているかについてはほとんど分かっていないといつてよい。

そこで筆者らは、マウス嗅覚系をモデル系としてこの問題に取り組んでいる。嗅覚系では、1,000種類の嗅神経細胞の軸索が、1,000対の異なる糸球に投射するという、驚くべき複雑な投射様式が知られている。特筆すべき点は、嗅神経細胞の軸索投射には嗅覚受容体 (odorant receptor; OR) が重要な役割を果たす、ということである。このミニレビューでは、最近明らかになったOR依存の軸索投射の分子機構について述べるとともに、他の感覚系においても明らかになりつつある神経回路形成の新しいロジックについて論じてみたい。

#### 2. マウス嗅覚系の軸索投射様式

マウスにおいて多様な匂い分子を受容するのは、約1,000種類存在するORである<sup>1)</sup>。約1,000万個存在する嗅神経細胞は、おのおのが1,000種類のOR遺伝子の中か

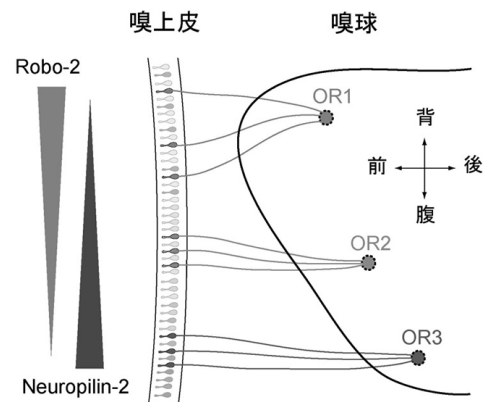


図1 嗅球背腹軸に沿った軸索投射位置決定<sup>4)</sup>  
個々のOR遺伝子は嗅上皮上の特定の領域に局限して発現しており、嗅上皮上の背腹軸が嗅球上の投射位置の背腹軸に大まかに対応する。背腹軸方向の投射位置決定にはRobo-2やNeuropilin-2などが関与すると考えられている。

ら1種類のみを相互排他的に、かつmono-allelicに発現している。これは1ニューロン-1受容体ルールとして知られている<sup>2)</sup>。また、嗅神経細胞の軸索は脳の嗅球へと投射するが、この際、同種のORを発現する嗅神経細胞の軸索は特定の糸球へと収斂し、二次神経細胞に接続する<sup>3)</sup> (図1)。このようにして、嗅上皮上で1,000種類のORによって受容された匂いの情報は、嗅球上では1,000種類の糸球のどれが発火したか、という情報へと変換されることとなる。嗅球上では匂いの種類や濃度に応じて異なる種類の糸球が異なる組み合わせで発火することとなり、それが脳における匂い識別の基礎になっていると考えられる。

#### 3. 嗅球背腹軸に沿った軸索投射位置決定

それでは、1,000種類の嗅神経細胞と1,000対の糸球の対応付けはどのように決まっているのだろうか。投射位置決定のロジックは嗅球背腹軸と前後軸とで大きく異なる。まずは背腹軸に沿った軸索投射位置決定の分子機構について解説したい。

以前から、ORは嗅上皮上で偏りをもって発現していることが知られていた。あるORはより背側のストライプ状のゾーンで発現し、またあるORはより腹側のゾーンに分布する。最近、多くのOR遺伝子について嗅上皮上での発現分布が詳細に解析され、その結果、個々のORはそれぞれ固有のストライプ状発現領域をもっており、それらが背側から腹側にかけて、互いに重なり合いながら分布している