

Rac 不活化因子 α キメリンの神経回路の形成と機能における役割

Roles of alpha-chimerin Rac-GTPase activating protein
in neuronal circuit development and function

国立遺伝学研究所 岩里 琢治

脳は、無数の神経細胞が規則正しく精緻につながった回路である。その回路は、動物の胎仔から幼仔の時期に形作られるが、細胞骨格を構成するアクチン蛋白質の動態（重合と脱重合）は、そうした形成過程で中心的な役割を果たす。また、アクチン動態は樹状突起スパインの形態を調節するなどの作用により、成熟した神経回路の機能においても重要な働きをすることが知られている。Rhoファミリー低分子G蛋白質（RhoA, Rac, Cdc42など）は、アクチン動態の制御において鍵となる働きをする分子であるが、Rho-GEF（guanine nucleotide exchange factor）に属する蛋白質により活性化、Rho-GAP（GTPase activating protein）に属する蛋白質により不活化される。神経回路の形成と機能において様々な Rho-GEF が重要な働きをすることが近年明らかになってきたが、一方の Rho-GAP の役割については従来ほとんど注目されてこなかった。我々は、ウサギのように両足をそろえて歩く突然変異マウスの発見を契機とする *in vivo* および *in vitro* での一連の解析により、Rac に特異的な Rho-GAP である α キメリン蛋白質が、（細胞表面の EphA4 受容体からのシグナルを受け、）Rac 不活化を介してアクチン動態を制御することにより、2 種類の主要な運動系神経回路の形成を制御していることを明らかにした（Iwasato et al., Cell 2007）。

α キメリンは発達期および成体において海馬や小脳を含む広範な脳領域に発現することから、運動系に限定されない幅広い神経回路の発達や機能において重要な役割を担うことが期待された。本研究では、その可能性を検証するために α キメリン変異マウスの行動解析と形態解析を行った。まず、包括的行動解析を行ったところ、全身性 α キメリン変異マウスにおいて、解析をおこなったほとんどの項目で異常が検出された。具体的には、活動量増加、文脈型恐怖記憶の亢進、小脳学習である瞬目反射の障害などが見られた。次いで、背側終脳特異的（＝大脳皮質や海馬の興奮性神経細胞特異的） α キメリン欠損マウスを作製し、その行動解析を行ったところ、歩行や活動量を含むほとんどの項目で正常であったが、海馬依存的である文脈型恐怖記憶に関しては、全身性変異マウスと同様の亢進がみられた。また、モリス水迷路テストにより（海馬依存的であることが知られている）空間記憶のテストを行ったところ、背側終脳特異的ノックアウトマウスで有意に亢進していることが見いだされた。

α キメリンが Rac 不活化を介して神経細胞の形態を制御している可能性が考えられた。その検証の最初のステップとして海馬スパインの解析を行ったところ、背側終脳特異的 α キメリン変異マウスにおいて、スパインの密度低下および形態異常が検出された。

以上の結果から、Rac 特異的 GAP である α キメリンが、海馬を含む脳の異なった領域において、様々なタイプの脳高次機能、および、その基盤となる神経回路（スパイン形態を含む）の制御に関与していることが示唆された。