

脊椎動物初期発生における体軸形成およびそれに関連した神経発生の仕組み

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

日比 正彦

神経発生の時空間的制御は、中枢神経形成の基礎となる過程である。ゼブラフィッシュ胚では、他の魚類・両生類と同様、原始神経・2次神経と呼ばれる発生時期の異なる二つの細胞集団が存在している。原始神経は、神経板及びその周辺から発生する最初の細胞集団で、原始運動神経・原始介在神経・原始感覚神経（Rohon-Beard 神経）が含まれ、孵化直後の稚魚の反射運動などに重要な役割を担っている。原始神経は、bHLH 型プロニューラル遺伝子の発現する前後軸に沿った左右それぞれ 3 本のプロニューロナルドメイン（原神経領域）から形成される。このプロニューロナルドメインは、プロニューラル遺伝子が発現していない領域（インタープロニューロナルドメイン）で隔てられている。これまで、どのようにして 3 本のプロニューロナルドメインのストライプが作られるかについては不明であった。我々は、ゼブラフィッシュの *hairy- and enhancer of split-related* (Her) 遺伝子 *her3* と *her9* がインタープロニューロナルドメインに発現し、プロニューロナルドメインのパターニングに関与していることを見出した。多くの Her 遺伝子が Notch シグナル下流で制御されていることが知られているが、*her3*, *her9* とも Notch シグナルにより制御されず、胚及び神経の背腹軸の形成に(位置情報に)関与する Bmp シグナル依存性に発現部位が制御されていた。Her3 及び Her9 の機能をアンチセンスモルフォリーノで阻害した胚では、プロニューラル遺伝子及び神経細胞特異的遺伝子の発現が後方の神経板全体にごま塩状に発現しており、神経板全体がプロニューロナルドメイン化していた。さらに、Her3/Her9 の機能及び Notch シグナル両方を阻害した胚では、神経板の大部分でプロニューラル・神経特異的遺伝子が均一に発現していた。以上のことは、Her3/Her9 と Notch シグナルが異なる機能を有していること、*her3/her9* が位置情報シグナルを空間的神経形成の制御へとつなげるプレパターン遺伝子として機能していることを示している。

ジンクフィンガー遺伝子 *fez*, *fez-like* (*fezl*) は、アフリカツメガエル・ゼブラフィッシュの中枢神経前部に発現する遺伝子として単離された遺伝子である。ゲノム情報から *fez*, *fezl* 遺伝子は、魚類から哺乳類まで脊椎動物で広く保存された、新しい前脳・嗅覚神経特異的遺伝子ファミリーを形成していることが明らかとなっている。ゼブラフィッシュの *fezl* 変異体 *too few* の解析から、*fezl* は、ゼブラフィッシュにおいて視床下部のモノアミン作動性神経の発生に必要であることが報告されている。我々は、哺乳動物でのこれら遺伝子の機能を明らかにするために、そのマウス相同遺伝子 *Fez*, *Fezl* の遺伝子欠損マウスを作成し、その表現型を解析した。*Fezl* 欠損マウスでは、(1) 過剰運動性、(2) 大脳皮質サブプレート神経の分化異常、(3) 視床皮質路の走行異常、(4) 海馬采・脳弓線維の形成不全、(5) 皮質脊髄路を含む皮質から投射神経の欠損、を示した。以上のことは、*Fezl* が前脳形成・機能に重要な役割を演じていることを示している。*Fez* 欠損マウス、*Fez;Fezl* 欠損マウスの解析を通して得られた、*Fez*, *Fezl* の機能に関する最近の知見も合わせて解説する。