

前田 信明

公益財団法人東京都医学総合研究所・神経回路形成プロジェクト

ショウジョウバエの神経筋接合部 (NMJ) は、組織学的および電気生理学的解析が容易であり、高度な遺伝学的手法も適用できるため、神経筋シナプス形成のモデルとして活発に研究されている。また、このシナプスはグルタミン酸作動性であり、脊椎動物中枢神経系の興奮性シナプスと類似した性質を示すため、中枢神経シナプスのモデルとしても利用されている。ショウジョウバエの NMJ は、多数のシナプスが定型的に数珠状に連なったものであり、Wnt や BMP 等のヘパリン結合性因子のシグナル異常によって、特徴的な形態変化が出現する。我々は、HS-PG 関連遺伝子のショウジョウバエ変異体の NMJ を網羅的に解析し、パールカン欠失変異体が興味深い形態形成異常を示すことを見出した。すなわち、本変異体の NMJ では、シナプス前終末が過剰に形成される一方 (satellite bouton)、シナプス後部は低形成を示し (ghost bouton)、運動能力も著しく低下していた。同様の表現型が、運動ニューロンが発現し、シナプス前終末から分泌される Wnt 蛋白質のシグナル異常によって生じることが知られている。Wnt 蛋白質は、シナプス間隙に放出された後、シナプス前後部の両者に存在する受容体 (Frizzled) に結合する。このようにして、運動ニューロン及び筋肉細胞に Wnt シグナルが伝えられ、シナプス前部と後部がバランスよく同調して発達すると考えられている。そこで、パールカン変異体の NMJ における Wnt シグナルを詳細に解析したところ、シナプス前部では本シグナルが過剰に活性化されている一方、シナプス後部では逆に低下していることが明らかになった。パールカンはシナプス後部に存在する筋細胞膜の複雑な陥入構造である Subsynaptic reticulum (SSR) に局在している。パールカン欠失変異体では、SSR の形態が異常になるとともに、Wnt 蛋白質のシナプス前部から SSR への輸送が障害される。その結果、シナプス前部では Wnt 蛋白質が過剰になる一方、シナプス後部では不足し、Wnt シグナルのバランスが崩れたものと考えられる。SSR において、少なくとも一部の Wnt 蛋白質はヘパラン硫酸鎖に結合しており、Wnt のシグナル制御におけるヘパラン硫酸鎖の重要性が窺われる。

#### 参考文献

- (1) Kamimura K, Ueno K, Nakagawa J, Hamada R, Saitoe M, Maeda N (2013). Perlecan regulates bidirectional Wnt signaling at the Drosophila neuromuscular junction. *J. Cell Biol.* 200, 219-233.
- (2) 神村圭亮、前田信明 (2013). 「ショウジョウバエのシナプスから眺めたヘパラン硫酸プロテオグリカンの機能」 *実験医学* 31, 1488-1493.