

PLoS One. (2015) **10**, e0126478.

“Drebrin regulates neuroblast migration in the postnatal mammalian brain”

ドレブリンは生後の哺乳類脳における神経芽細胞の移動を制御する

Sonego M, Oberoi M, Stoddart J, Gajendra S, Hendricusdottir R, Oozeer F, Worth DC, Hobbs C, Eickholt BJ, Gordon-Weeks PR, Doherty P, Lalli G.

生後、側脳室の脳室下帯に存在する幹細胞は、嗅球において介在ニューロンとなるために、吻側移動経路 (Rostral migratory stream; RMS) を移動する神経芽細胞を生み出す。この移動は、もともと存在しているシナプスのネットワークにおいて新生ニューロンが適切に組み込まれるために必須であり、乳幼児のヒト脳の発達に重要な働きをしていると考えられている。神経芽細胞の移動を制御する分子は数多く同定されてきているが、この過程を制御する細胞内分子機構はあまりよく知られていない。本研究では、著者らは生後哺乳類脳の RMS に多く発現するアクチン結合タンパク質であるドレブリンについて解析を行った。神経芽細胞の移動について、電気穿孔法により遺伝子導入した分散培養系、或いは脳切片培養系において spinning disk タイプの共焦点顕微鏡を用いて、経時的な観察を行った。RNAi 法を用いたドレブリンのノックダウンにより、培養下でも生体脳においても神経芽細胞の形態は変化し、神経芽細胞の移動や向きが異常になった。ドレブリンの過剰発現もまた RMS に沿った移動を妨げ、最終到達点である嗅球における神経芽細胞の分布に影響を与えた。サイクリン依存性キナーゼ 5 (CDK5) によるドレブリンの 142 番目のセリンのリン酸化は、ニューロンの成長円錐において F アクチンと微小管を結びつけるのに重要であることが示されてきた。このリン酸化の RMS の神経芽細胞における機能的な役割を明らかにする上で、リン酸化擬態 (S142D)、或いはリン酸化されない (S142A) 変異体を生後マウス仔脳内に電気穿孔法を用いて遺伝子導入することにより解析した。生体内で S142 のリン酸化を妨げることで、模倣することは、神経芽細胞の動態に同じような効果をもたらし、異常な神経芽細胞の枝分かれを誘導した。このことから、ドレブリンは脳室下帯由来の神経芽細胞の適切な移動に必要で、適切に調節されたドレブリンの S142 のリン酸化は、RMS に沿った方向性のある移動のための先導突起の安定化を引き起こしていると結論づけられた。