

研究課題	嗅覚系におけるモーター蛋白質 KIF26A の機能解析
キーワード	①嗅神経細胞、②キネシン、③GDNF シグナル

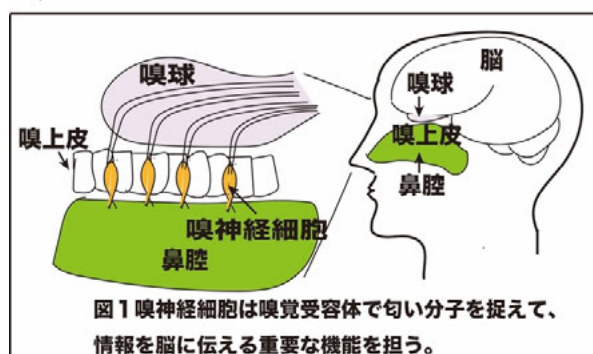
研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	シユウ ジョウン 周 如賛
配付時の所属先・職位等 (令和 5 年 4 月 1 日現在)	自治医科大学医学部 助教
現在の所属先・職位等	自治医科大学医学部 学内講師
プロフィール	中国医科大学卒業 東京大学医学系研究科博士

1. 研究の概要

嗅覚はすべての動物にとって重要な感覚であり、多種類の嗅覚神経細胞によって担われている。動物が匂いを嗅ぎ分ける際には、嗅覚神経細胞に存在する嗅覚受容体が匂い分子を捉え、その情報を脳に伝え判断する必要がある。さらに嗅神経細胞は損傷を受けると、生涯にわたって再生を繰り返す極めてユニークな性質を持つ。しかしながら、嗅覚神経回路の形成や機能発現の分子制御機序は未知の部分が多い。申請者は、キネシンスーパーファミリーモーター分子群の一つである KIF26A が、GDNF (Glia-derived neurotrophic factor) /Ret シグナル系を制御し、さらに嗅神経細胞の発生と機能発現に関与することを既に見出した。そこで本研究では、嗅神経細胞発生と分化、および嗅覚神経回路の形成と機能発現の分子制御機序の解明を目的とする。

既に確立した *Kif26a* 欠損マウスを用いて、
(1) 嗅神経細胞発生過程における KIF26A の局在様式、
(2) KIF26A による嗅神経細胞分化と移動の制御メカニズム、
(3) 嗅神経細胞軸索投射と嗅神経回路形成における KIF26A の役割、
(4) 嗅神経細胞再生における KIF26A-GDNF シグナルの機能、を解明する。



2. 研究の動機、目的

(1) 研究の動機

嗅覚は、食物の探索、風味の知覚、異性からの信号、天敵からの忌避など生存において重要な役割を果たす。匂いは嗅神経細胞に発現する嗅覚受容体によって感知され、その情報を嗅球、脳（大脳辺縁系）へと伝達し、匂い感覚が生じる。ヒトの場合、鼻の奥の嗅上皮には約 400 種類 1 千万個の嗅覚神経細胞が存在し、それぞれの嗅覚神経細胞は特定の匂いの感知に

対応する（図1）。数万種類にも及ぶ匂い分子を識別するためには、鼻と脳の上に精密な神経回路が形成されることが、極めて重要である。近年、嗅上皮の発生、嗅神経細胞の分化、および嗅覚神経軸索投射や嗅神経回路形成の分子制御機構の研究が進んでいるが、未解明の部分が多く残されている。このような学術的背景を受け、申請者の研究課題の核心をなす学術的「問い」は、「嗅神経細胞発生と分化、および嗅神経細胞軸索投射と嗅神経回路形成が、どのような新規分子メカニズムにより制御され得るのか」である。

(2) 研究の目的

申請者らは、キネシンスーパーファミリーモーター分子群（Kinesin superfamily proteins, KIFs）が多様な機能分子を輸送し、脳高次機能、神経回路網形成、および末梢神経系の発生など多岐にわたる重要な生命現象に関与することを明らかにしてきた（申請者 et al., 2009, 2013; Tanaka et al., 2016; Homma & 申請者 et al., 2018）。特に申請者は、unconventional なキネシンである KIF26A の役割に焦点を当て、これまでに、KIF26A が腸管神経節の発生、さらに細胞増殖に関わる GDNF（Glia-derived neurotrophic factor）/Ret シグナル系の制御に必須であることを示した（申請者 et al., 2009）。

最近申請者は、KIF26A が嗅神経細胞の発生と嗅覚機能に関与することを新たに見出した（論文未発表）。KIF26A は嗅球、嗅上皮と鋤鼻器にも特異的に発現し、*Kif26a* ホモ欠損マウスでは嗅上皮の厚みが薄かった。

そこで本研究では、「嗅神経細胞発生と分化、および嗅神経細胞軸索投射と嗅神経回路形成の新規分子メカニズムの解明」を目的として、KIF26A の嗅覚系における役割に焦点を当てる。

3. 研究の結果

(1) *Kif26a* 欠損マウスの形態学的解析

KIF26A による嗅神経細胞発生と分化の新たなメカニズムを解明ために、まず *Kif26a* ホモ欠損マウスの形態学的変化を解析する。HE 染色により、嗅上皮、嗅球と鋤鼻器の構造を観察し、Bodian 染色により、嗅上皮から嗅球までの嗅神経軸索も観察する。凍結切片を作製し、嗅神経細胞マーカータンパク質（GAP43 や OMP）抗体による多重免疫染色を行い、野生型との変化を比較する。*Kif26a* ホモ欠損マウス未熟神経細胞軸索の束化と成熟神経細胞の移動に異常を認めた。

(2) 分裂とアポトーシス変化を明らかにするために、BrdU を投与し、凍結切片を用いて、細胞の分裂と増殖マーカー（BrdU 抗体免疫染色）、細胞のアポトーシスマーカー（Caspase3 抗体）で免疫染色する。*Kif26a* ホモ欠損マウス嗅神経細胞のアポトーシスと増殖の異常を認めた。

(3) 嗅上皮嗅神経細胞初代培養において、*Kif26a* ホモ欠損マウスの神経線維は不整と短小で束を作らず。

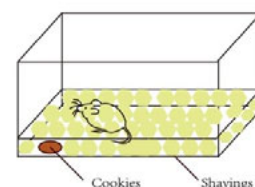
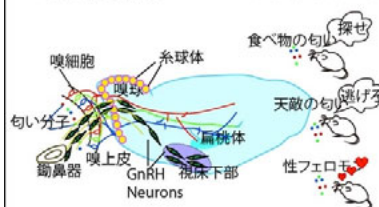
(4) *Kif26a* ヘテロ欠損マウスでは、匂いに対する行動解析から、嗅覚反応の低下が示唆された。

①免疫染色、*Kif26a* ノックアウトマウスが嗅神経細胞の発生、増殖と移動の異常を調べる

②初代培養と免疫染色、KIF26Aの嗅神経細胞の発生、増殖と移動の制御機構の探索



③行動実験、*kif26a* ノックアウトマウスが嗅覚機能異常かを調べる



4. 研究者としてのこれからの展望

今回の研究から、KIF26Aが嗅神経細胞の発生、増殖について重要な役割を持つことが示唆された。今後はより詳細な分子メカニズムを解析していきたい。例えば、哺乳細胞の分化と増殖に主要なシグナル伝達経路GDNF/PI3K/Akt/MAPK、細胞内物質輸送を担われるモーター分子KIFsなどによる嗅神経系機能の制御機構を解明する。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、女性研究者奨励金を授与していただき、心より深く感謝申し上げます。ご支援のおかげで、KIF26A の嗅神経細胞における重要な役割を解明することができました。これから論文をまとめて発表すると思います。ご支援の皆様方に重ねて深くお礼申し上げます。

