

厚生労働科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

候補遺伝子 *DISC1* の機能解析による  
統合失調症の病態理解と治療戦略の構築

平成 20 年度 総括研究報告書

主任研究者 久保 健一郎

平成 21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金  
こころの健康科学研究事業

候補遺伝子 *DISC1* の機能解析による  
統合失調症の病態理解と治療戦略の構築

平成 20 年度 総括研究報告書

主任研究者 久保 健一郎

平成 21 (2009) 年 4 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

候補遺伝子 *DISC1* の機能解析による  
統合失調症の病態理解と治療戦略の構築  
(H19-こころ-若手-025)

久保 健一郎

..... 3

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表

..... 25

### III. 研究成果の刊行物・別刷

..... 26

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
総括研究報告

候補遺伝子 *DISC1* の機能解析による統合失調症の病態理解と  
治療戦略の構築（H19-こころ-若手-025）

主任研究者 慶應義塾大学医学部解剖学  
久保 健一郎

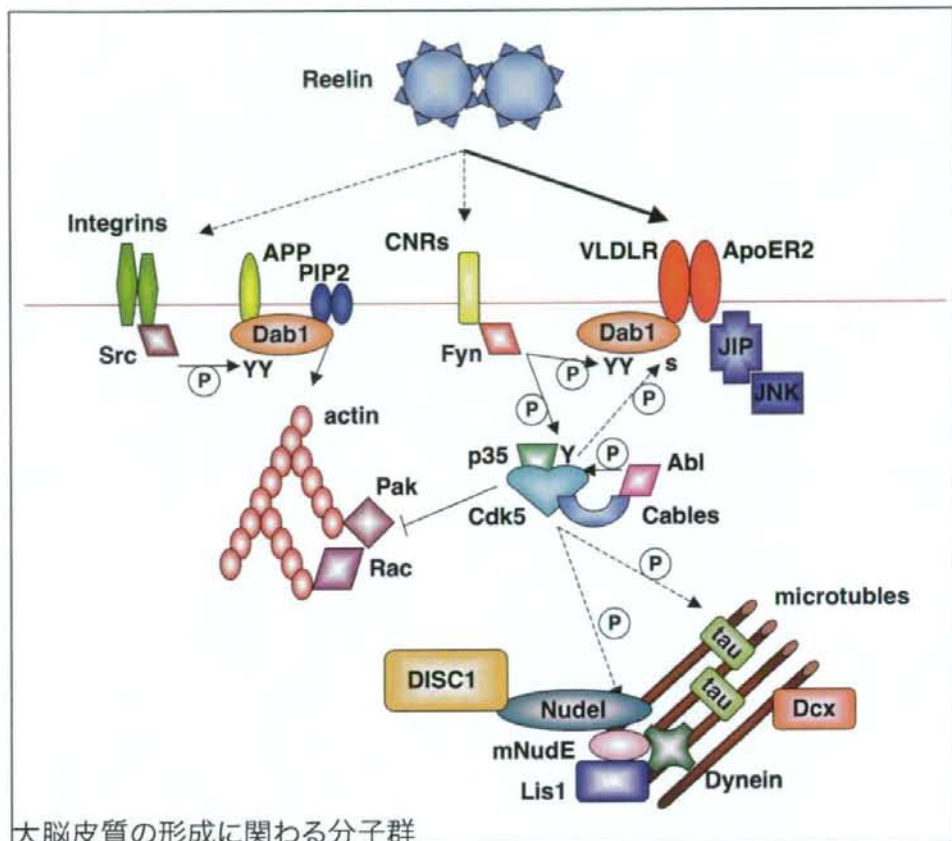
**研究要旨**

本研究は、統合失調症の病態理解と治療戦略の構築に役立てる事を目的として、統合失調症候補遺伝子 *DISC1* の機能を解析した。これまでに、*DISC1* に結合する分子として pericentriolar material-1(PCM1)および Bardet-Biedl syndrome-4 protein (BBS4) を同定し、機能的関連を証明した。一方、*DISC1* は大脳皮質の興奮性神経細胞以外にも、大脳皮質抑制性神経細胞にもその発現を認める。本研究では、大脳皮質抑制性神経細胞への遺伝子導入技術を開発し、大脳皮質抑制性神経細胞での *DISC1* の機能解析を行った。その結果、*DISC1* が発生中の大脳皮質興奮性神経細胞のみならず、大脳抑制性神経細胞の発生にも重要な役割を果たしていることが判明しつつある。

**A. 研究の目的**

統合失調症の成因についての仮説として、発達段階での脳の異常が、その後の統合失調症ならびに関連した精神疾患に罹患する危険性を増すとする発達障害仮説がある(Weinberger DR, McClure RK. Arch Gen Psychiatry. 2002 Jun;59(6):553-8)。この仮説自体は以前から存在したが、画像診断の発達によって統合失調症患者に脳の形態

異常があることが分かり、再度注目を集めた (Wright IC *et al.* Am J Psychiatry. 2000 Jan;157(1):16-25.)。これらの形態異常を持つ統合失調症の脳の病理組織では、前頭葉を始め、辺縁系、側頭葉などの各脳領域に微細な組織構築の乱れがあるとされており、統合失調症の死後脳で神経変性や神経毒性の亢進を示す所見や顕著なグリオーシスが見つからないため、皮質構築過程における異常に起因してこ



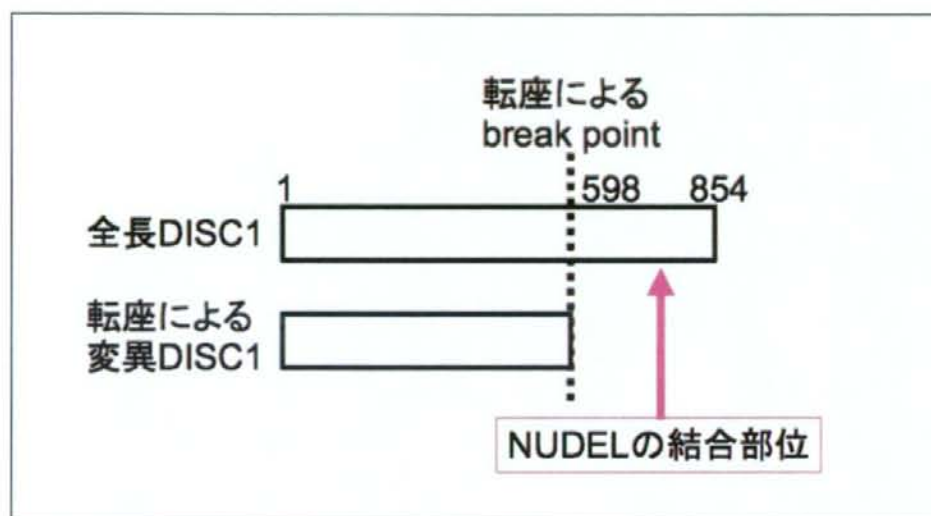
大脳皮質の形成に関わる分子群

これらの構造変化が起こると考えられている (Harrison PJ. *Brain*. 1999 Apr;122 ( Pt 4):593-624)。

さて、大脳皮質形成過程において、神経細胞は、脳室周囲で誕生し、長い距離を移動して脳表面近くに向かい、順序よく配置される。近年の分子遺伝学の急速な進展により、ヒトやマウスの皮質構造の形成に関わる分子が次々と明らかになった(上図)(Kubo K, Nakajima K. *Keio J Med*. 2003 Mar;52(1):8-20.)。

その一方で、統合失調症についても家系を用いた連鎖解析から、有力な候

補遺伝子が見いだされた(Owen MJ et al. *Trends Genet*. 2005 Sep;21(9):518-25)。なかでも、スコットランドの精神疾患多発家系の遺伝学的研究で発見された *disrupted in schizophrenia 1 (DISC1)* は、その後の申請者らによる解析の結果、コードする蛋白質が皮質構造形成に関わる可能性が示唆された(後述)。*DISC1* は 854 アミノ酸からなる蛋白質をコードするが、転座によって C 末の 257 アミノ酸が失われると高率で精神疾患に罹患する。共同研究者である澤らは、マウスの *DISC1* ホモログをクローニン



グした後、酵母ツーハイブリッドスクリーニングを行い、DISC1 と結合する可能性のある蛋白質を検索した(Ozeki Y *et al. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jan 7;100(1):289-94)。その結果、C 末端 254 アミノ酸と結合する候補として、NUDEL が得られた (上図)。

免疫沈降や *in vitro binding* の結果により、DISC1 と NUDEL が相互作用していること、そして注目すべきことに、転座の結果 C 末端が失われた DISC1 は NUDEL と結合できなくなることが示された。NUDEL は I 型滑脳症の原因遺伝子である LIS1 と結合して神経細胞の移動に重要な役割を果たしていることが知られており、DISC1 の NUDEL への結合は、DISC1 の神経細胞移動への関与を示唆した。DISC1 の機能欠失が統合失調症に結びつくことから、DISC1 の脳の発生における機

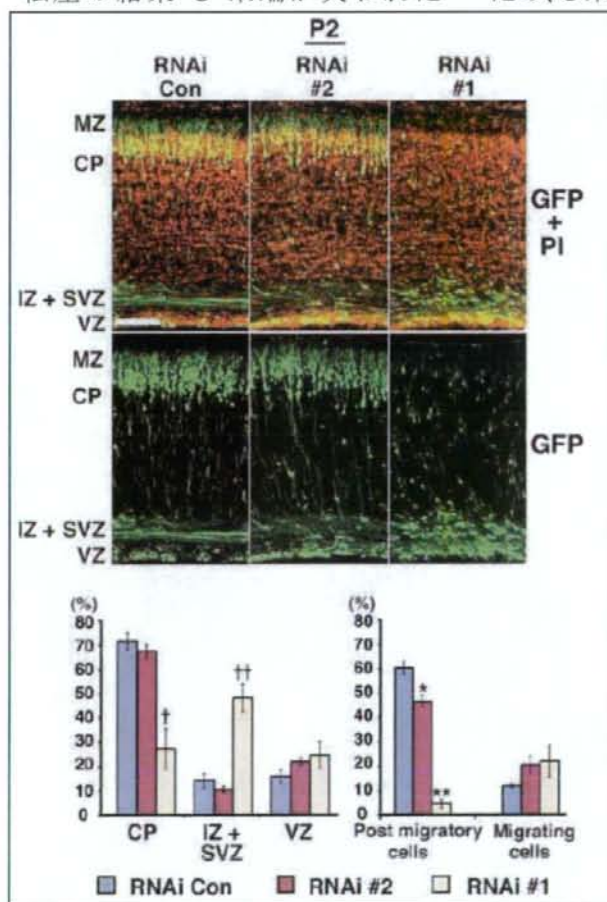
能を明らかにすることで、統合失調症の脳における病態理解に重要な示唆が得られることが期待された。そこで申請者は、DISC1 の機能解析を生体内で行うため、所属研究室で開発された *in utero electroporation* 法によって脳内にプラスミドを導入し、DISC1 の機能を解析しようと試みた。発生中のマウス大脳皮質における DISC1 の発現が知られているため、まず siRNA 法を用いて、DISC1 をノックダウンしたときの移動中神経細胞への影響を観察した。胎生 14.5 日に *in utero electroporation* 法を用いて、GFP 発現ベクターとともに DISC1 に対する siRNA をマウス大脳皮質に導入した。生後 2 日目に固定して解析したところ、本来ならば脳の最表面に達して移動を終えているはずの神経細胞がほとんど脳の最表面には見当たらず、まだ

移動途中であった（下図上右パネル、RNAi#1）。効果の弱い siRNA を導入した場合（下図上右パネル、RNAi#2）、多くの神経細胞は最表面に達しているものの、それら移動を終えた神経細胞の割合が少なかった（下図右下パネル Post-migratory cells）。これにより、DISC1 のノックダウンにより、神経細胞の移動が容量依存的に遅れることがわかった（より強いノックダウンで遅れが大きくなる）。

転座の結果 C 末端が失われた

DISC1 は NUDEL との結合ができなくなる。この DISC1 を培養 PC12 細胞に導入すると、神経細胞突起の伸長が障害される。この効果は、PC12 細胞に DISC1 の siRNA を導入した場合と同じである。また、株化培養細胞に、全長の DISC1 と C 末端が失われた DISC1 を同時に発現させると、本来 centrosome に局在する全長 DISC1 が細胞質に局在を変えてしまい、centrosome への局在が失われる。このため、C 末端が失われた DISC1 は全長

DISC1 の機能を阻害すると考えられた。この C 末端が失われた DISC1 を *in utero* electroporation 法を用いて、GFP 発現ベクターマウス大脳皮質に導入した。すると、効果が弱い siRNA を導入したときと同様、多くの神経細胞は最表面に達しているものの、それら移動を終えた神経細胞の割合が少なく、神経細胞の移動が遅れていることが示唆された。転座によって生じる C 末端が失われた DISC1 を発現すると、脳の組織構築に軽微な影響があるというこの結果は、これまで報告されてきた統合失



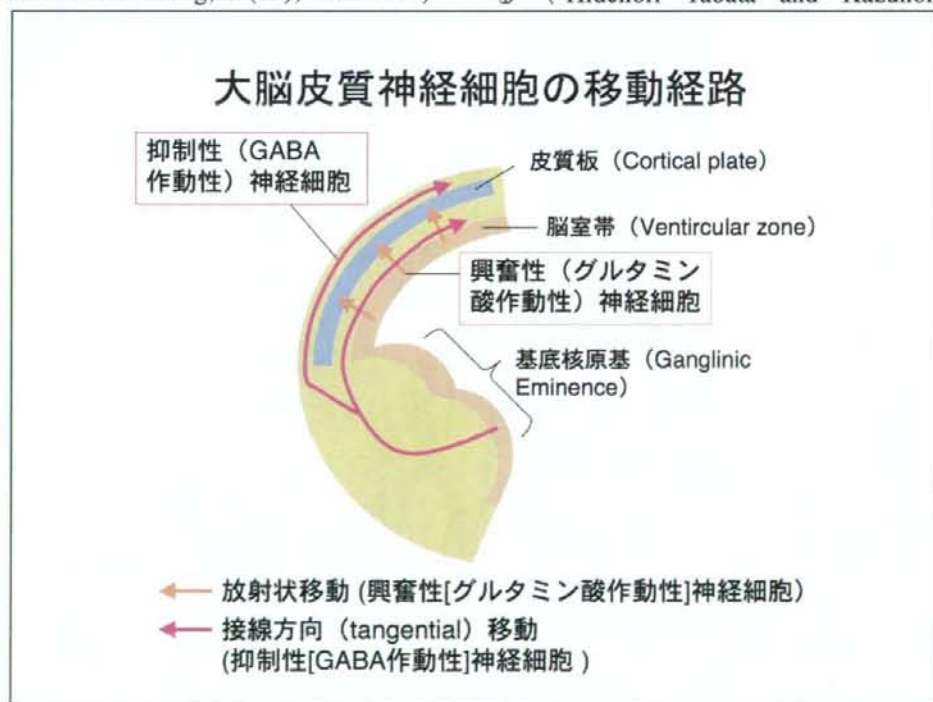
調症の脳における微細組織異常の所見とよく一致する。

さらに、本研究では、大脳皮質抑制性神経細胞の発生過程において、DISC1 がどのような役割を果たしているのかを明らかにすることを試みた。大脳皮質の興奮性神経細胞が脳室近傍で生まれて放射状方向に移動するのに対し、抑制性神経細胞は大脳基底核原基で生まれて接線方向への移動を行う(下図)。この性質を利用し、抑制性神経細胞に特異的に遺伝子導入を行い、DISC1 の機能を解析した。

実際には、まず、所属研究室で確立されている、局所電気穿孔法及び全大脳半球培養法(Yozu M, *et al.*, *J. Neurosci.* 2005 Aug;25 (31), 7268-7277)

により、確実に大脳基底核原基に遺伝子導入を行い、抑制性神経細胞の移動の初期における DISC1 の機能を解析した。さらに、子宮内胎児電気穿孔法により、生体内で発生中のマウス大脳基底核原基に特異的に遺伝子を導入した。遺伝子導入された神経細胞はその後、大脳皮質に移動し、大脳皮質抑制性神経細胞へと分化する。まず遺伝子導入された抑制性神経細胞について、組織学的な解析を行った。

本研究においては、子宮内マウス胎児脳電気穿孔法による遺伝子導入を頻用している。本手法は所属研究室にて開発(特許出願中)され、ここ数年で世界中に急速に広まった技術である (Hidenori Tabata and Kazunori





Nakajima. *Neuroscience*, 103, 865-872 (2001).)。希望する部位に特異的に遺伝子導入することができ、そして、導入された細胞のその後の挙動や形態を樹状突起や軸索の先端まで詳細に生きたまま観察できるとともに、導入遺伝子の機能獲得（発現阻害ベクターの場合は機能欠失）の影響を容易に解析できる。当研究室では世界中から研究者を受け入れて技術指導を行っており、多くのノウハウを蓄積している。

この子宮内マウス胎児脳電気穿孔法を十分に活用することで、特にこれまで報告されている統合失調症の脳病理所見との関連を中心に解析を行うことにより、病態理解に直結した知見が得られ、新規治療法の開発に貢献できることが期待された。

関連文献：

Ken-ichiro Kubo and Kazunori Nakajima. Cell and molecular mechanisms that control cortical layer formation in the brain. *Keio J. Med.*, 52 (1), 8-20 (2003).

Atsushi Kamiya, Ken-ichiro Kubo, Toshifumi Tomoda, Manabu Takaki, Richard Youn, Yuji Ozeki, Naoya Sawamura, Una Park, Chikako Kudo, Masako Okawa, Christopher A. Ross, Mary E. Hatten, Kazunori Nakajima, and Akira Sawa. Disrupted-In-Schizophrenia-1 in

development of the cerebral cortex: perturbation by its schizophrenia-associated mutation. *Nature Cell Biol.*, 7 (12), 1067-1078 (2005).

Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun;59(6):553-8

Wright IC *et al.* Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):16-25.

Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*. 1999 Apr;122 ( Pt 4):593-624

Owen MJ *et al.* Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet.* 2005 Sep;21(9):518-25

Ozeki Y *et al.* Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 7;100(1):289-94

Hidenori Tabata and Kazunori Nakajima.  
Multipolar migration: the third mode of  
radial neuronal migration in the  
developing cerebral cortex. *J. Neurosci.*,  
23 (31), 9996-10001 (2003).

Masato Yozu, Hidenori Tabata, and  
Kazunori Nakajima. The caudal  
migratory stream: A novel migratory  
stream of interneurons derived from the  
caudal ganglionic eminence in the  
developing mouse forebrain. *J. Neurosci.*,  
25 (31), 7268-7277 (2005).

Hidenori Tabata and Kazunori Nakajima.  
Efficient *in utero* gene transfer system to  
the developing mouse brains using  
electroporation-- Visualization of  
neuronal migration in the developing  
cortex. *Neuroscience*, 103, 865-872  
(2001).

## B. 研究方法

### 1) 子宮内胎児電気穿孔法

すべての動物実験は日本神経学会のガイドラインに従い、十分な麻酔を行いつつ、動物の苦痛が最小限となるようにあらゆる配慮が払われた。

<器具・機械>

・遺伝子導入装置: CUY21E (ネッパジーン社製、フットスイッチ付き)

・in vivo用電極: CUY650P3 (電極の径が3mm)、CUY650P5 (電極の径が5mm)

・解剖用具 (ピンセット中 x 2、解剖用はさみ x 2、リングピンセット x 1、持針器 x 1、INOX No.5などの精密ピンセット)

・インジェクション針 (成重社製芯入硝子管 (GD-1) をプラーで引いて作る。引いていない管に水を吸って、2  $\mu$  l ごとに4点の目盛をつける。これを定規にして、インジェクション針に目盛をつける。)

・吸引チューブ (Drummond社 05-2000-00、もともと付いている赤いマウスピースを取り外し、ここにポアサイズ0.22  $\mu$  mのフィルター (ミリポア Millex-LG(13mm)) を取り付け、さらにピストンを外した1mlのシリンジを新しいマウスピースとして取り付ける。

・ファイバーライト (Kenko, Technolight KTS-100RSV)

・滅菌ガーゼ (ケーパイン、7.5cm x 7.5cm)

・手術台

・外科手術用テープ (3M社製、Transpore)

・ナイロン製縫合糸 (ネスコ社製、HT1605NA75)

・絹製縫合糸 (D&G社製、112451)

<試薬>

・プラスミド溶液はキアゲン社の Maxi kit、または超遠心により精製したプラスミドDNAをHBSバッファーで5mg/mlになるように溶かした。

・HBSバッファー (10xのストック溶液を滅菌水で薄めて用いた)

10xHBSバッファー

HEPES 5g(20%)

NaCl 8g(8%)

KCl 0.37g(50mM)

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12H<sub>2</sub>O 0.251g(7mM)

Glucose 1g(1%)

超純水で100mlに調整。ろ過滅菌して分注し、凍結保存する。

・0.1% FastGreen溶液 (Sigma F7258の粉末を滅菌水で溶かす)

・PBS

・1/10希釈ネンブタール注射液 (大日本製薬、ネンブタール注射液 (50mg/ml) ペントバルビタールNa溶液) を滅菌水で1/10に希釈した。

- 70%エタノール  
《手順》

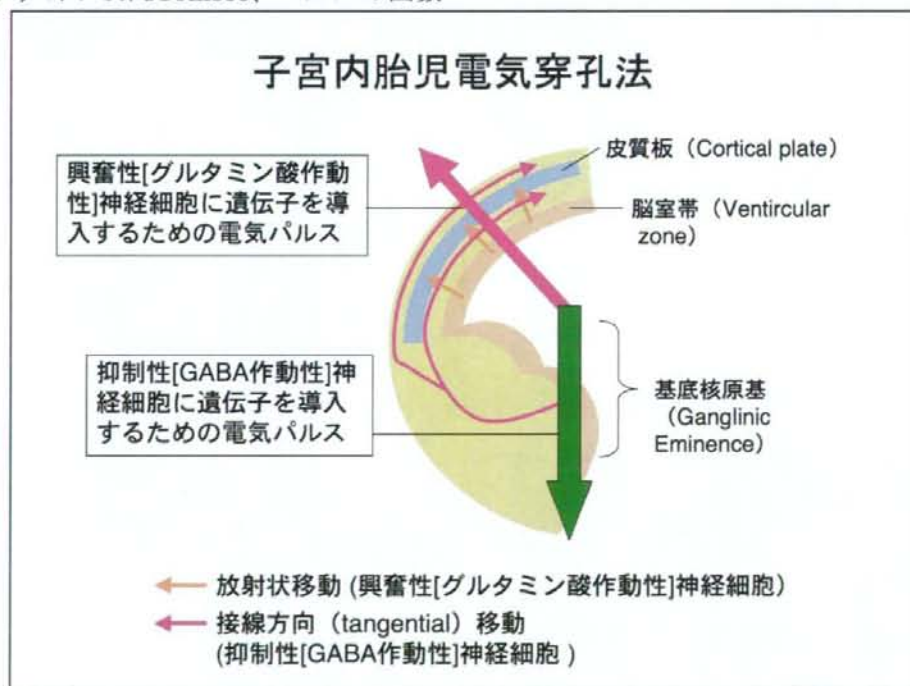
1/10に希釈したネンブタール液を体重10g 当り120 $\mu$ lの割合で、腹腔内に注射して麻酔をかけた。一回分(約20 $\mu$ l)に分注したプラスミド溶液に、1/10量の0.1% FastGreen溶液を加え、マウスを手術台に仰向けに寝かせ、手足を外科手術用テープで固定、子宮壁を通して胎仔が見えるので、FastGreenで着色したプラスミド溶液をインジェクション針に吸引して、これを側脳室の片側に注入した。次に、PBSで子宮をよく濡らし、ピンセット型の電極で胎仔の頭部をはさみ、電気パルスを与えた。電圧33V、パルスオン/オフ50/950msec、パルスの回数

4回にて行った。電流の実測値は30-60mAとなった。

## II) 大脳基底核原基への遺伝子導入方法

大脳基底核原基への遺伝子導入においては、様々な条件検討の結果、プラス極を通常の上方45度に向ける角度ではなく、下方90度に向ける角度にて電気パルスを行った(下図)。

遺伝子導入は胎生12.5日または13.5日のICRマウスに行った。導入したマウスを3日後または4日後に固定し、脳の凍結組織切片を作成して観察した。



## C. 研究の結果

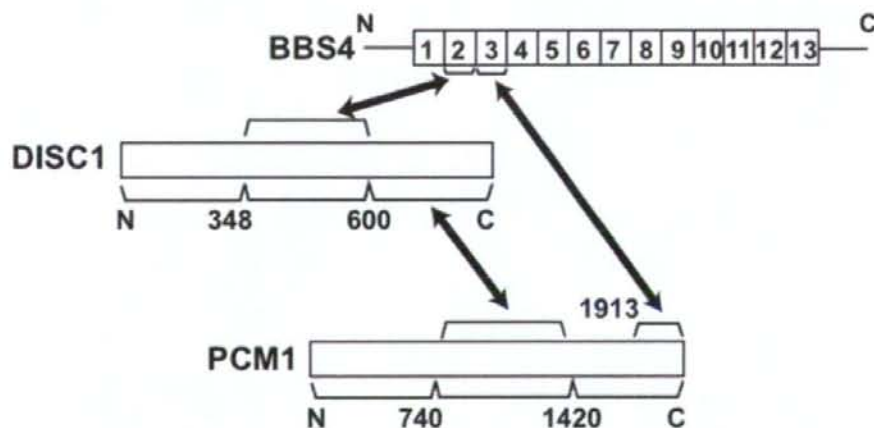
### (1) 結合分子の同定

統合失調症候補分子 DISC1 の分子カスケードを明らかにすることを目的として、新たな結合分子の同定を試みた。

その際、DISC1 が脳の発生の初期において、細胞分裂や細胞移動に重要は働きをもつ中心体 (centrosome) に局在を示すことに注目した。結合分子の候補として、やはり統合失調症および双極性感情障害に連鎖を示す pericentriolar material-1 (PCM1) が中心体に存在すること、さらに DISC1 に結合する p150glued が Bardet-Biedl syndrome の原因遺伝子である Bardet-Biedl syndrome-4 protein (BBS4) に結合して PCM1 を中心体に運ぶことから、PCM1、BBS4 と DISC1 の結合に注目した。免疫沈

降法によって、PCM1 と DISC1、BBS4 と DISC1 が直接結合することが判明した。培養神経細胞では内在性の PCM1、BBS4 と DISC1 がいずれも centrosome に分布して共局在していることがわかった (次ページ図)。さらに、変異体を用いた解析により、DISC1 はその N 末と C 末でそれぞれ別個に PCM1 と結合し、また DISC1 の中心部分が BBS4 と結合することが判明した (下図)。

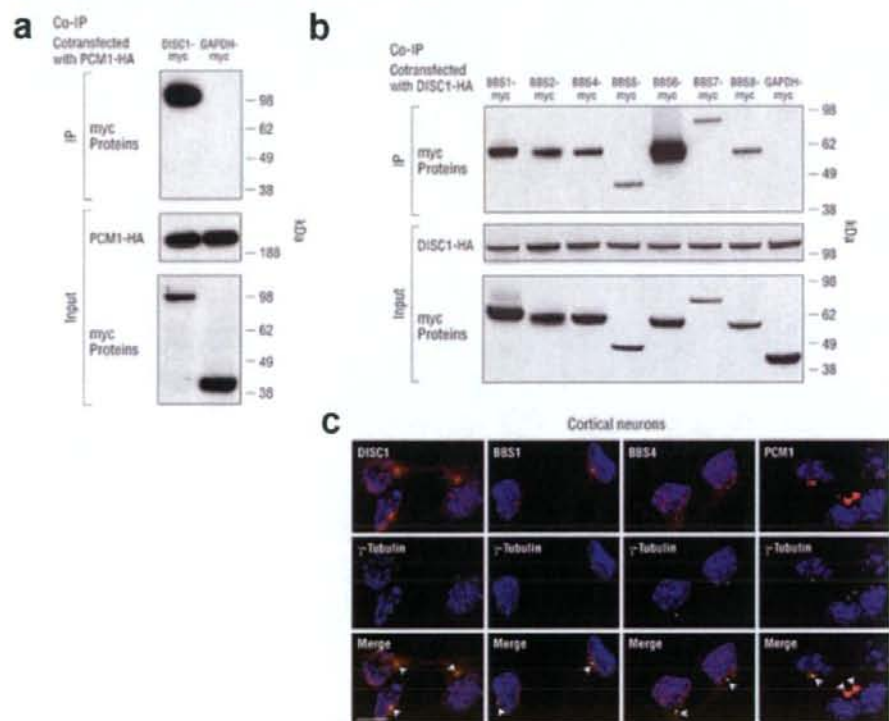
さらに、その機能的相関を調べるため、これらの分子に対する siRNA を用いて、脳の発生段階におけるこれらの分子の機能の解析を行った。当研究室で開発した子宮内胎児電気穿孔法を用いて、これらの分子に対する siRNA を発生中のマウス大脳皮質に導入し、それぞれの分子をノックダウンしたときの移動神経細胞への影響を観察したところ、ノックダウンにより、神経細胞の移動に遅れを生じるこ



とが判明した。しかも、DISC1 と BBS4 については、それらのノックダウンを同時に行うと、単独で行った場合よりもより大きな遅れが観察され、これらの分子が相補的に神経細胞移動に働いていることが機能的に証明

された(次々ページ図)。

これらの所見を共同研究者とともにまとめ、国際的精神医学専門誌である *Arch Gen Psychiatry* に発表した。



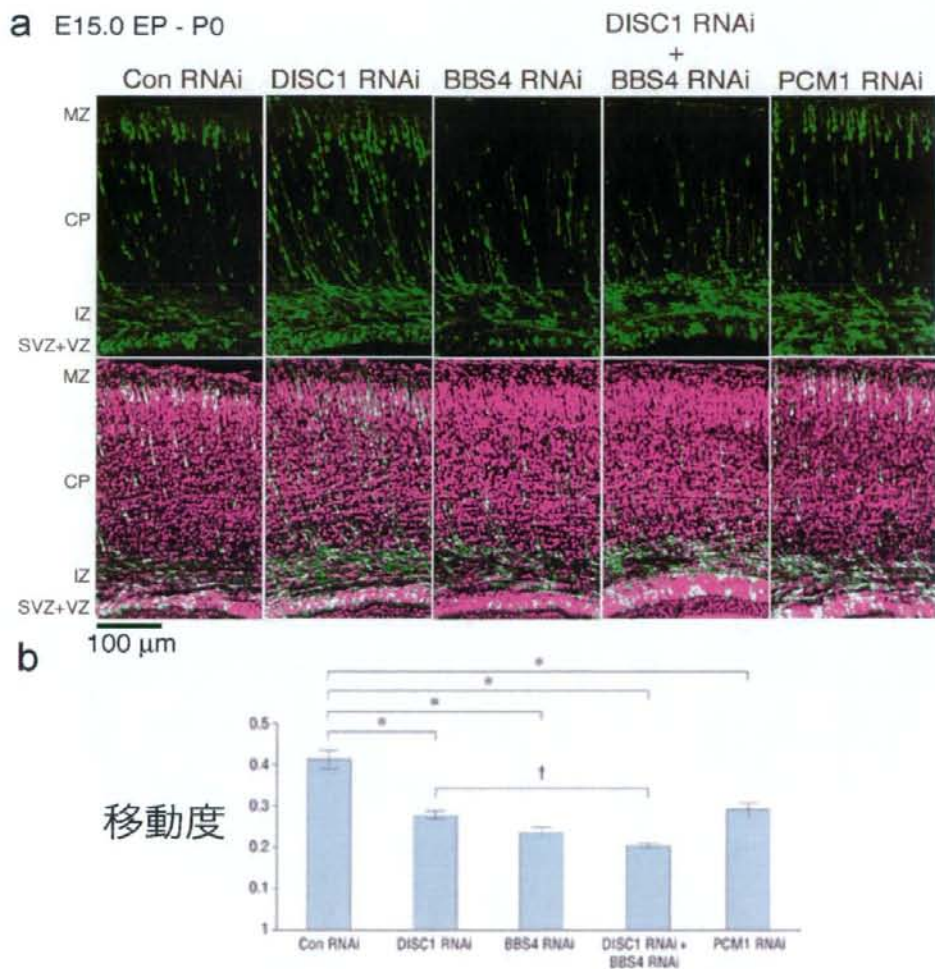
*Arch. Gen. Psychiatry*, 65 (9), 996-1006 (2008)より改変

図: PCM1 と DISC1, BBS と DISC1 は直接結合する

a) 培養細胞に発現させた DISC1 と PCM1 が免疫沈降法で共沈する。

b) 培養細胞に発現させた DISC1 と BBS が免疫沈降法で共沈する。

c) 培養神経細胞で DISC1, BBS4, PCM1 が centrosome ( $\gamma$ -tubulin の免疫染色でラベルしている) に共局在する。



図： DISC1, BBS4, PCM1 のノックダウンにより神経細胞移動の遅れが生じる

a) 子宮内胎児電気穿孔法を用いて、DISC1, BBS4, PCM1 に対する shRNA 発現ベクターを発生中のマウス大脳皮質に導入し、それぞれの分子をノックダウンしたときの移動神経細胞への影響を観察し

た。ノックダウンにより、神経細胞の移動に遅れを生じることがわかった。しかも、DISC1 と BBS4 については、それらのノックダウンを同時に行うと、単独で行った場合よりもより大きな遅れが観察された。

## (2) 抑制性神経細胞での DISC1 の機能解析

大脳皮質の興奮性神経細胞が脳室近傍で生まれて放射状方向に移動するのに対し、抑制性神経細胞が大脳基底核原基で生まれて接線方向への移動を行う性質を利用し、蛍光蛋白 GFP (Green Fluorescent Protein) 発現ベクターを子宮内マウス胎児脳電気穿孔

法により発生期マウス脳の大脳基底核原基特異的に導入することを試みた。様々な条件検討の結果、電極の方向を通常のプラス極を上方45度に向ける角度ではなく、下方90度に向ける角度にて電気パルスを行う事により、大脳基底核原基へ GFP の遺伝子導入を行う事に成功した。

胎生 13.5 日目に子宮内マウス胎児脳電気穿孔法を用いて大脳基底核原

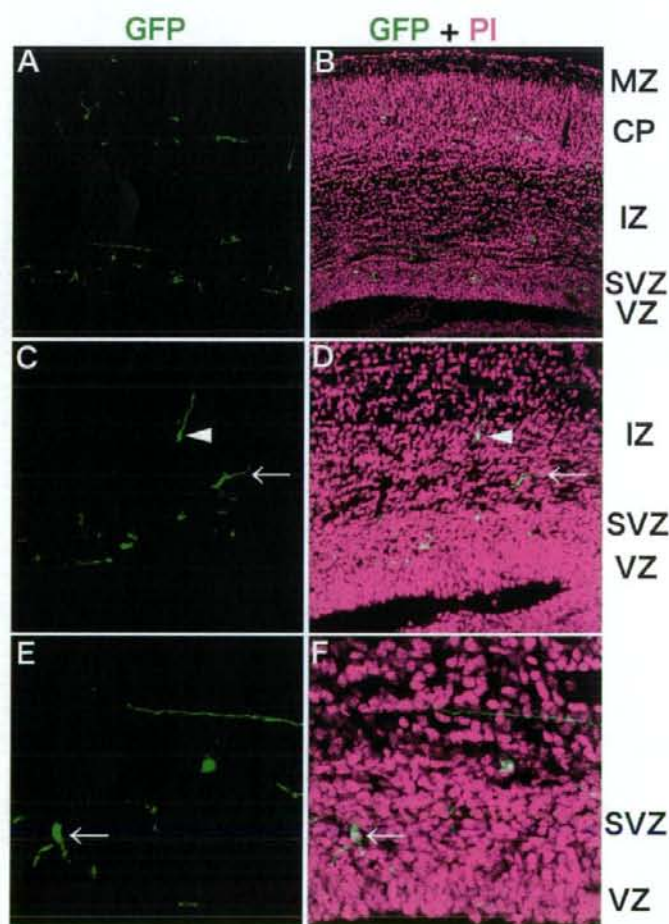


図 基底核原基にGFPを導入して4日後の大脳皮質

基に GFP の遺伝子導入を行い、4日後に脳を固定して GFP が導入された神経細胞の移動形態を観察した(右図)。このとき、GFP 陽性の神経細胞が数多く大脳皮質に存在し、その多くは接線方向に向かって特徴的な突起を伸ばしていたことから、GFP を導入され大脳基底核原基で誕生した抑制性神経細胞が、接線方向の移動を行って大脳に移動してきたと考えられる(右図 C, D、矢印)。一部は、中間帯 (IZ) をあとにして大脳皮質板 (CP) に向かって突起を伸



ばしており(前ページ図 C, D、矢頭)、最終配置部位である大脳皮質板への移動を開始していると考えられる。また、一部は脳室・脳室帯(VZ)に向かって突起を伸ばす、これも抑制性神経細胞の移動に特徴的な像を示していた(前ページ図 E, F、矢印)。これらの GFP 陽性細胞の移動中の抑制性神経細胞に特徴的な形態から、将来大脳皮質の抑制性神経細胞を産生する基底核原基に GFP 遺伝子を導入することに成功したと考えられる。

さらに、免疫組織化学染色を行って、遺伝子の導入が抑制性神経細胞に正しく行われたかどうかを確認した(下図)。作製した脳の組織切片を抑制性神経細胞のマーカーである GABA に対する抗体を用いて免疫染色した。その結果、上記の大脳皮質に存在する GFP 陽性細胞には GABA 陽性細胞が多く存在することが判明した(下図矢印)。一部で陰性の細胞も見られたが、これは細胞の分化がまだ十分でないことや、今回用いた GABA 抗体の染

色性自体が必ずしも鋭敏ではないことがその要因と考えられた。

さらに、マウスを生後9日まで育成して観察した所、移動を終えて大脳皮質に到着した GFP 陽性神経細胞が、GABA 作動性抑制性神経細胞に特徴的な細胞形態を示している像が観察された(次ページ図)。

そして、ここで確立された方法を用いて、抑制性神経細胞を産生する大脳基底核原基への *DISC1* ノックダウンベクターの導入を行った(次々ページ図)。*DISC1* がノックダウンされた細胞(次々ページ図、*DISC1* KD)と、コントロールの細胞(次々ページ図、control)の移動形態の違いについては今後さらなる解析が必要であるが、今回用いたノックダウンベクターのノックダウン効果はすでに確立されているため(Kamiya *et al.*, Disrupted-In-Schizophrenia-1 in development of the cerebral cortex: perturbation by its schizophrenia-associated mutation.

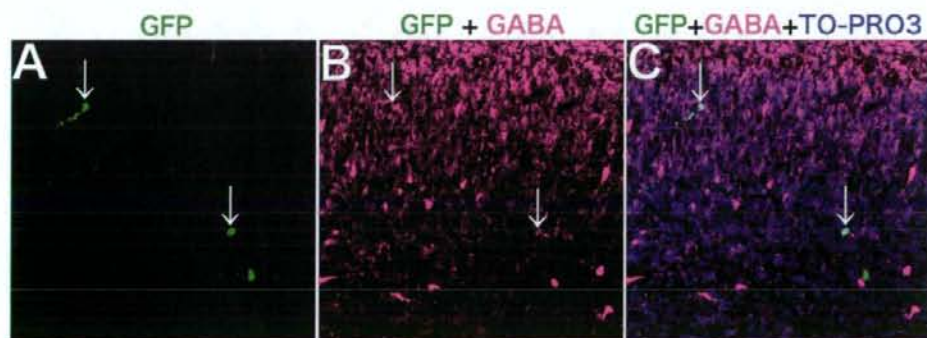


図 基底核原基にGFP発現ベクターを遺伝子導入して4日後の大脳皮質のGABA染色

*Nature Cell Biol.*,7 (12), 1067-1078 (2005))、このノックダウンベクターを導入された神経細胞においては、大脳皮質抑制性神経細胞特異的に発生段階に置ける *DISC1* のノックダウンが行われていると考えられる。今後さらに遺伝子導入の効率を向上させてより多くの抑制性神経細胞での *DISC1* のノックダウンを試みることにより、*DISC1* の機能阻害によってどのような病態が観察されるのかを解析していきたい。また、このマウスを出生さ

せて生体にまで育てた後、行動解析や薬理的解析に用いることも計画している。

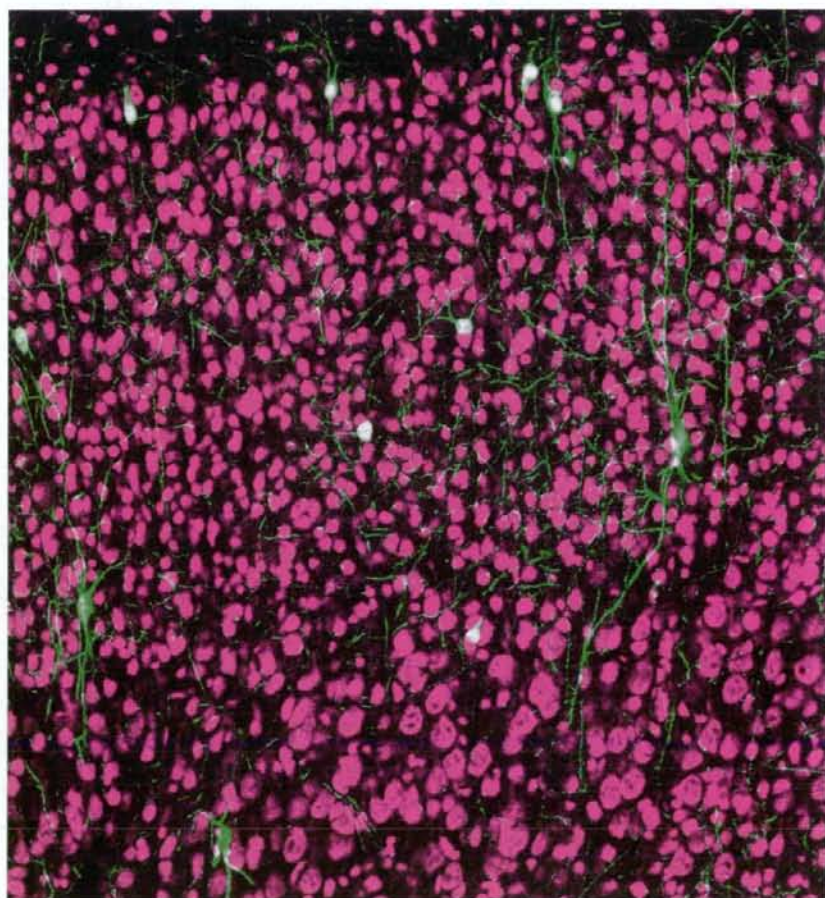


図 生後の大脳皮質に分布するGFP陽性細胞

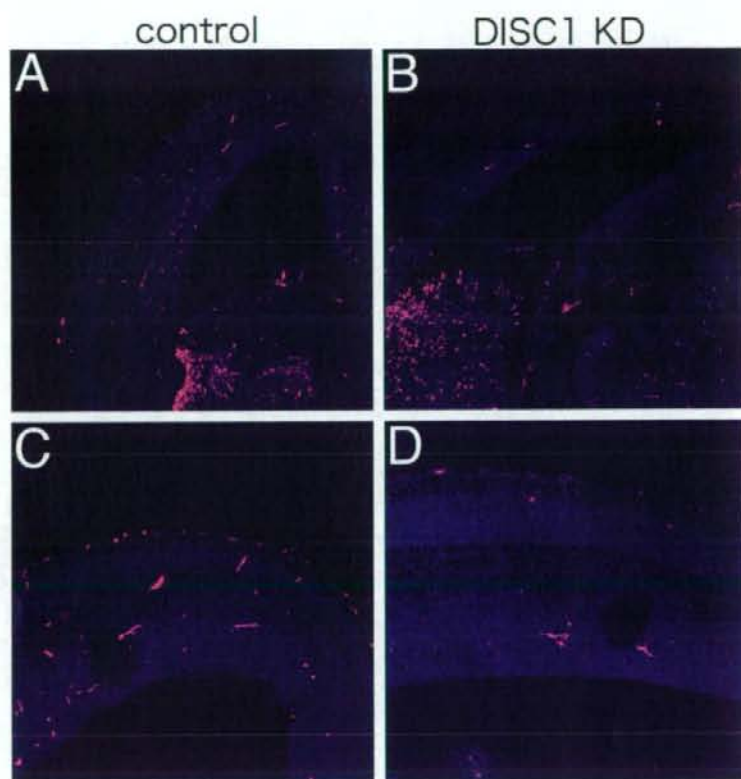


図 基底核原基にDsRed発現ベクターとノックダウンベクターを遺伝子導入して3日後の脳皮質

#### D. 考察

本研究は、統合失調症の病態理解に役立てる事を目的として、統合失調症候補遺伝子 *DISC1* の機能を解析した。これまでに、*DISC1* に結合する分子として pericentriolar material-1(PCM1) および Bardet-Biedl syndrome-4 protein (BBS4) を同定し、機能的関連を証明した。一方、*DISC1* は大脳皮質の抑制性神経細胞以外にも、大脳皮質抑制性神経細胞にもその発現を認める。本研究では、大脳皮質抑制性神経細胞への遺伝子導入技術を開発し、大脳皮質抑制性神経細胞での *DISC1* の機能解析を行った。その結果、*DISC1* が発生中の大脳皮質興奮性神経細胞のみならず、大脳抑制性神経細胞の発生にも重要な役割を果たしていることが判明しつつある。

今回報告した siRNA による機能阻害においては、その特異性についてもさらに検証していく必要がある。この問題に対しては、siRNA によって認識される核酸の配列に、アミノ酸配列は変化しないよう変異を入れた *DISC1* の cDNA を作成し、その cDNA を siRNA と同時に導入することによる形質の回復が起こるかどうかを検証する事により、siRNA の特異性を調

べる。また、siRNA 以外に、dominant negative 体を中心とした多様な変異体を導入してその形質を観察する事で、siRNA による形質の妥当性についての検証が可能になる。

さらに、今回得られた結合分子については、*in vivo* における機能解析を行っていく予定である。*in utero* electroporation 法を用いて結合する分子の constitutive active/dominant negative 体を発生中胎児脳に導入し、その機能を明らかにする。その際に、例えば、*DISC1* の機能阻害による形質が、constitutive active 体の導入により回復することが確かめられれば、その分子が *DISC1* と結合してその下流において機能している可能性が高くなる。

また、今回得られた結合分子以外にも、今後も *DISC1* と結合する因子についての探索をさらに進める必要がある。その際、*DISC1* 分子と相互作用する分子が当初の想定と異なり、まだ未発見の分子である可能性がある。この問題に対しては、共同研究を行っている澤明研究室で two-hybrid スクリーニングを行い、相互作用を行う分子の候補が未知の分子を含めてすでに多数見いだされている。今後も当面は神経細胞移動および神経細胞の極性決定に重要な分子を中心に相互作用を検討するが、候補分子が得られ