

嗅球へ向かうニューロブラストの移動を制御する分子群

村 瀬 真 一

新潟大学大学院医歯学総合研究科

分子細胞医学 薬理学分野

Molecules Controlling Neuronal Migration from the Subventricular Zone to the Olfactory Bulb

Shin-ichi MURASE

*Division of Pharmacology, Molecular and Cellular Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

ヒトをはじめ哺乳類の脳には、その発達期だけでなく生涯を通じて側脳室周囲から嗅球へ向かいニューロブラスト（神経前駆細胞）が一方向性に移動する経路があり rostral migratory stream (RMS) と呼ばれている。RMS は、側脳室周囲の subventricular zone (SVZ) と呼ばれる領域に起こり嗅球の中央に終わる。RMS を移動するニューロブラストは、嗅球へ到達するとニューロンへと分化する。この移動と分化に必要な因子の同定は神経発達メカニズムの理解に重要なだけでなく、神経再生に応用出来る可能性がある重要な課題である。RMS のニューロブラスト研究の歴史を概説するとともに、ニューロブラストに発現する接着因子に着目して、その移動と分化の制御機構を明らかにしようと考えている私達の研究を紹介する。

キーワード： neuroblast, integrin, ADAM, extracellular matrix

研究背景

成体の脳に見られる規則正しい層構造やニューロンが集団をなす神経核は、増殖したニューロブラストが正確に目的地に移動し、ニューロンへと分化していく一連の結果の賜物である。特にニューロブラストの移動に異常が生じると、滑脳症のような先天性障害を起こしてんかんや精神発達遅延の原因となる¹⁾。ヒトでは、ニューロブラストの移動は胎児期に起こるが、小脳と RMS では生後でも移動が起こる。小脳では、顆粒細胞の前駆細胞である外顆粒細胞が、軟膜下の外顆粒細胞層

ニューロブラストの移動に異常が生じると、滑脳症のような先天性障害を起こしてんかんや精神発達遅延の原因となる¹⁾。ヒトでは、ニューロブラストの移動は胎児期に起こるが、小脳と RMS では生後でも移動が起こる。小脳では、顆粒細胞の前駆細胞である外顆粒細胞が、軟膜下の外顆粒細胞層

Reprint requests to: Shin-ichi MURASE
Division of Pharmacology Molecular and
Cellular Medicine
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科・医学部薬理学
教室 村瀬真一

から小脳の深部に向かって生後も移動する。この移動は、小脳皮質に放射状に配列したグリアの突起に沿って起こり、放射移動と呼ばれる²⁾。放射移動は、生後一過性の現象であり生涯続くことは無い。

生後においてニューロblastの移動が観察されるもう一つの場所は、RMS (rostral migratory stream) である。小脳と異なり、この領域のニューロblastの移動は胎生期に始まり出生後も生涯にわたって持続する。歴史的には、側脳室周囲のSVZ (subventricular zone) とその前端部 (SVZa; anterior part of the SVZ) から嗅球に至る部分は、哺乳類成体において分裂細胞が多数観察される特殊な領域として注目されていた^{3)–6)}。トリチウム標識サイミジンによる細胞標識法により、SVZ領域の細胞がSVZaから嗅球の中央に向かい移動していることを証明したのはAltman博士である⁷⁾。同博士は、この細胞移動の経路をRMSと名付けた(図A)。更に、標識細胞が嗅球の内顆粒層および傍糸球層に分布することから、この移動細胞は顆粒細胞および傍糸球細胞の前駆細胞であることが示唆された。RMSを移動する細胞が、顆粒細胞と傍糸球細胞の二つのクラスのニューロンへと分化するニューロblastであることは、lacZを発現するレトロウイルスを用いた実験により最終的に証明された⁸⁾。

このように、SVZで生まれた顆粒細胞および傍糸球細胞の前駆細胞(ニューロblast)は、SVZaとRMSを通過して嗅球に移動する。この移動は、小脳に見られるような放射状グリアによるガイドレールに沿った放射移動(radial migration)⁹⁾とは異なり、グリアに依存することがなく脳表に平行な移動であることから接線移動(tangential migration)と呼ばれる。RMSのニューロblastは接線移動を行うが、常に近傍のニューロblastと細胞膜を接しながら移動しているために特に連鎖移動(chain migration)と名付けられている(図D)¹⁰⁾。連鎖移動の研究は、放射移動に比べて歴史が短いためにその分子メカニズムについては不明な点が多い。

嗅球へ移動するニューロblastの特性

図Bは、生後15日のマウス脳の矢状断切片のニッスル染色であり、RMSは細胞密度大の領域として認識できる。RMSを移動する個々のニューロblastの形態は、ゴルジ染色¹¹⁾やDiI標識¹²⁾によって得られる。図Cは、生後10日のマウス脳から矢状断のスライスを作成し、脂溶性蛍光色素DiIでニューロblastを可視化したものである。個々のニューロblastは、嗅球に向かう先進突起と細胞体からなり、この形態は移動細胞に典型的なものである。グリアによりガイドされる放射移動¹³⁾と異なり、RMSのニューロblastは、グリアや軸索により誘導されることはない¹⁴⁾。その代わりに、RMSのニューロblastは、隣り合うニューロblastの細胞表面を足場として連鎖移動しているという知見が得られている¹⁰⁾¹⁵⁾。RMSの組織断片をマトリゲル内で培養すると、この連鎖移動が簡単に観察できる。すなわち図Dに示す様にマトリゲル培養下において、個々のニューロblastは、常に隣接するニューロblastと接触しながら移動しており、単独で移動することはなくその移動速度は $122\mu\text{m/hr}$ と極めて素早い¹⁶⁾。この移動速度は、RMSを含む前脳のスライス培養の実験¹²⁾で得られたニューロblastの移動速度(約 $100\mu\text{m/hr}$)とよく対応しており生体内におけるニューロblastの移動速度は、これらの培養実験で得られた値に近いと考えられる。

連鎖移動におけるポリシアル酸の機能

ポリシアル酸(PSA; polysialic acid)は、RMSニューロblastのマーカーであり、ニューロblast移動に重要な分子である¹⁷⁾¹⁸⁾。発生期の脳において、N-CAMはPSAにより修飾されているが¹⁹⁾、個体の成長とともにこのPSAによる修飾は徐々に消失していき、成体ではSVZ-RMSおよび海馬にのみPSA-N-CAMの発現が制限されていくことが知られている¹⁷⁾。RMSの細胞移動におけるPSAの機能的な重要性は、N-CAM

ノックアウトマウスと PSA を酵素により分解する実験により明らかになった。N-CAM には三つのアイソフォームが存在するが、全てのアイソフォームのノックアウトマウスおよび 180-kDa アイソフォームのみのノックアウトマウスいずれにおいても、嗅球サイズの減少、RMS 領域の拡大、嗅球顆粒細胞数の減少が観察された²⁰⁾²¹⁾。エンドノイラミニデース-N を用いて PSA を除去することによっても上記ノックアウトマウスと同様の表現型が得られた²²⁾。PSA を合成する酵素には、*t8sia- II* と *t8sia- IV* の二種類が知られているが、この二つの酵素に対するノックアウトマウスの解析では嗅球サイズの減少、RMS 領域の拡大という上記 N-CAM ノックアウトマウスと同様の表現型が観察された²³⁾。すなわち、N-CAM 分子よりも N-CAM を修飾している PSA が、ニューロブラストの移動に重要であると結論された。PSA が、ニューロブラストの移動を制御する分子機構の説明として、PSA の存在が N-CAM の接着能を減少させるという考え方がある^{24) - 26)}。すなわち PSA が存在する環境では、隣接するニューロブラスト間に働く接着力が減少するために移動しやすい環境がニューロブラストに提供されるが、PSA が消失するとニューロブラスト間の接着が強固になり、円滑な移動が妨げられるというものである。しかし、連鎖移動を行なっている培養下のニューロブラストに、PSA 分解酵素を投与すると予想に反してニューロブラスト間の接着力は減少し、隣接するニューロブラスト間の接触が疎になり、単独で移動するニューロブラストさえ散見されるようになった²⁷⁾。少なくとも培養下では、ニューロブラスト間の連鎖形成に PSA は必要であり、PSA をニューロブラストから除去してもニューロブラスト間の接着が強固になることはなかった。N-CAM ノックアウトマウスのニューロブラストには N-CAM およびそれを修飾する PSA が発現していない。このようなニューロブラストを含む RMS 組織を電子顕微鏡で観察したところ、アストロサイトとニューロブラストとの間に異所性の接着が多数認められた。この異所性接着は、野生型マウスの RMS 組織には観察されな

い構造であり N-CAM ノックアウトマウスのニューロブラスト移動の異常は、正常には見られない異常な細胞間接着が一因と考えられる²⁷⁾。生体において PSA がニューロブラスト移動に果たす機能を検討するためには、上述の PSA 合成酵素ノックアウトマウスの RMS 組織の電顕解析を待たねばならない。それにより、ニューロブラストの連鎖形成における PSA の機能が明らかになるであろう。

ニューロブラストは、連鎖移動により嗅球の中央に到達するとその後は、個々のニューロブラストが単独で嗅球の周辺部に移動を始め最終的にニューロンに分化する。すなわち、ニューロブラストがお互いに接触しながらの連鎖移動から、接触しない単独移動へと移動様式が切り替わる。この移動様式の切り替えを指令する分子の一つがリーリンであることが報告されている²⁸⁾。リーリンは、小脳失調症を呈するリーラー突然変異マウスの責任遺伝子として同定された細胞外基質蛋白質である²⁹⁾³⁰⁾。成体マウスの嗅球組織において、リーリンは僧帽細胞に発現しているために嗅球中央部に終わる RMS の末端部を取り囲むことになる。さらに、リーリン受容体の一つであるアポリポプロテイン E 受容体 2 とその下流シグナル伝達分子である Dab-1 がニューロブラストに発現しているため、僧帽細胞から分泌されたリーリンがニューロブラストの移動になんらかの影響を及ぼすことが予想された。組織学的にリーラーマウスの嗅球において、RMS 末端部が野生型のそれに比べて幅広いこと、嗅球の顆粒細胞層においては野生型では観察されないニューロブラストの連鎖形成がリーラーマウスでは観察されることからリーリンが連鎖形成の阻害因子であることが示唆された。マトリゲル培養下で連鎖形成しているニューロブラストにリーリン蛋白質を投与するとニューロブラスト間の接触が疎になり単独で移動するニューロブラストの数が増加した。これらのことから、リーリンは RMS 末端部のニューロブラストに作用して、連鎖移動から単独移動へと移動様式の変更を指令する分子の一つであることが結論された。

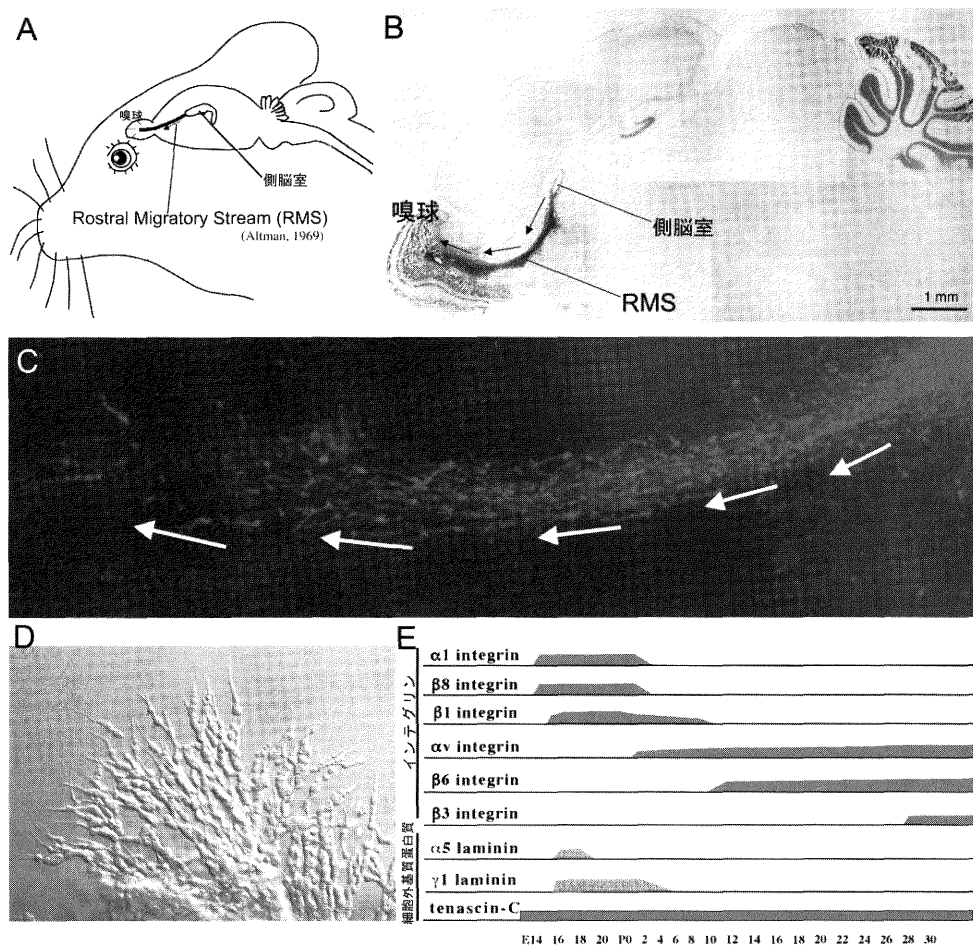
移動を仲介する接着分子とその他の分子群

RMSにおけるニューロblast移動を制御する分子としてPSAの関与が多く報告されてきたが、PSAとN-CAMをノックアウトしたマウスにおいてRMSのニューロblastの移動が完全に抑制されることはなく、ニューロblast間の連鎖形成も観察された²⁷⁾。そのため、PSAやN-CAM以外の分子もニューロblast移動や連鎖形成に関与していることが考えられる。この点に注目して私達は、6種類のインテグリンが発達時期特異的にニューロblastに発現し、ニューロblastの移動に必要なことを明らかにした(図E)¹²⁾。インテグリンは細胞膜蛋白質であり、膜上でヘテロダイマーを形成して多数の細胞外基質蛋白質を認識することが知られている。RMSのニューロblastに6種類のインテグリンが発現していることから、それらが認識する細胞外基質蛋白質もRMSに多数発現していると予想したが、コラーゲン、フィブロネクチン、ビトロネクチンのいずれもRMSに検出出来なかった。ラミニン $\alpha 5$ および $\gamma 1$ が出生前後に一過性に発現していること、テネイシンCが胎生期から生後を通じて常に発現しているのみであった(図E)。ラミニンは、三量体を形成するためラミニン $\beta 1$ または $\beta 2$ が、上記の $\alpha 5$ および $\gamma 1$ と三量体を形成してインテグリン $\alpha 1\beta 1$ により認識されていることが考えられたが、私達の研究ではRMSにラミニン $\beta 1$ および $\beta 2$ の発現は確認されなかった。テネイシンCは、インテグリン αv 鎖のリガンドとして報告されているため、生後のRMSにおいて何らかの役割を果たしていると考えられるが、テネイシンCノックアウトマウスの嗅球やRMSに何らかの表現型が報告されたことはない。このように、RMSに発現している細胞外基質蛋白質の種類が予想外に少ないために、私達はニューロblast上のインテグリンは、ニューロblast上に発現する何らかのリガンドを認識しているのではないかと考えた。そのような視点でインテグリンのリガンドとなりうる膜蛋白質の発現をRMSで検討したところADAM2の発現をニュー

ロblastに見出した³¹⁾。ADAM2(A Disintegrin And Metalloprotease 2)は、精子特異的に発現して精子と卵子の接着に重要であると報告されてきた分子である³²⁾³³⁾。私達は、ADAM2がRMSのニューロblastに発現していることを見出し、ニューロblastの移動における同分子の機能を検討したところ以下のことが明らかになった。ADAM2ノックアウトマウス(KO)において、RMS領域が側脳室よりで拡大していること、プロモデオキシウリジンによるニューロblast標識によりニューロblastの移動速度が野生型のそれに比べて減少していること、嗅球に到達するニューロblastが減少しているために嗅球のサイズが野生型に比べて小さいことがわかった。さらに脳スライスを用いて培養下におけるニューロblastの移動速度と移動方向を検討したところ、ADAM2 KOでは移動速度の減少と一方向性の移動が攪乱されていることがわかった。マトリゲル培養下においてADAM2 KOのニューロblastの連鎖形成はほとんど認められず、野生型に比して移動速度の顕著な減少が認められた³¹⁾。RMSに発現しているインテグリンが多数認められるにも関わらず、細胞外基質蛋白質の発現がRMSに少ないのはインテグリンがADAM2等の細胞膜蛋白質をリガンドとして認識しているためだと考えられる。以上より、ADAM2がニューロblastの円滑な移動と連鎖形成に重要であることが結論された。

一方向性移動のメカニズム

RMSニューロblastは、嗅球に向かい一方向性に移動し、RMS周囲の中隔、脳梁、大脳皮質などに侵入することはない。すなわち、ニューロblastを嗅球へ向けて誘導する分子の存在とRMS周辺組織へのニューロblast移動を阻害するバリアーの存在が考えられる。成体マウスでは、グリアとその突起がRMSの長軸方向に沿い‘glial tube’と呼ばれるトンネルを形成しており、ニューロblastはそのトンネルの中を移動することが知られている¹⁰⁾³⁴⁾³⁵⁾。このようなトンネ



図

- A：側脳室前端から嗅球の中央へ向かう Rostral Migratory Stream (RMS)。ニューロブラストの移動方向を矢印で示した。
- B：生後 15 日マウス脳の矢状断切片にニッスル染色を施した。側脳室前端から嗅球へ向かう RMS が観察出来る。ニューロブラストの移動方向を矢印で示した。
- C：脳スライス培養法（生後 10 日のマウス）によるニューロブラストの可視化を蛍光色素 DiI を用いて行なった。ニューロブラストの移動方向を矢印で示した。
- D：RMS 組織片をマトリゲル内で培養することにより、ニューロブラスト同士がお互いに常に接触している連鎖移動を観察出来る。単独で移動するニューロブラストは観察されない。
- E：RMS に発現しているインテグリンと細胞外基質分子は、発達時期特異的に発現様式が制御されている。

ルは、ニューロブラストを RMS に留めておく物理的バリアーとして機能するが、この glial tube は生後マウスの RMS には存在しない¹⁴⁾。側脳室脈絡叢および中隔から分泌される Slit 蛋白質は、

RMS ニューロブラストを嗅球に向けて誘導する因子として報告された³⁶⁾³⁷⁾。ニューロブラストは、脳組織内の Slit 濃度勾配を感知して Slit から遠ざかるように移動する、すなわち Slit はニュー

ロブラストに対して反発因子として作用する。側脳室周囲にこのような反発因子が高濃度で存在すれば、ニューロブラストがその反発因子から逃げる様に嗅球へ向けて移動するというメカニズムが考えられている。Slit蛋白質の二つのアイソフォームである Slit1 および Slit2 遺伝子のダブルノックアウトマウスでは、その嗅球サイズが減少していることから、実際に生体内で Slit 蛋白質がニューロブラストの移動に重要な分子であることが明らかにになっている³⁸⁾ ニューロブラストに発現している Slit 受容体は、Robo 蛋白質であることが報告されており³⁶⁾³⁷⁾、Slit-Robo のシグナル伝達経路に関する分子も同定され srGAPs (slit-robo GAPs) と呼ばれる Rho GTPase-activating proteins (GAPs) である³⁹⁾。このように RMS ニューロブラストに対する反発因子として Slit 蛋白質とそのシグナル伝達系は詳細が明らかになってきた。では、ニューロブラストが目的地とする嗅球は、ニューロブラストに対する誘因因子を分泌しているだろうか？ 私達はこの点に注目して、成長円錐に対する誘因因子受容体である DCC とネオゲニンの発現をニューロブラストに見出した¹²⁾。DCC (deleted in colorectal carcinoma) とネオゲニンは、いずれも イムノグロブリンスーパーファミリーに属する膜蛋白質でありネトリン-1の受容体として報告されている。ネトリン-1の発現を嗅球僧帽細胞に見出したので、私達は抗 DCC 機能阻害抗体を用いてニューロブラストの移動方向が DCC によって制御されているかどうかを検討した。その結果、DCC の阻害により方向性を持ったニューロブラストの移動が抑制されることが明らかになった。しかし、嗅球僧帽細胞におけるネトリン-1の発現は生後一時期に限られているため、その他の因子がニューロブラストの誘因に関与していると考えられる。プロキネチシン2は、そのような誘因作用をニューロブラストに対して強く発揮する分泌性蛋白質である⁴⁰⁾。さらにプロキネチシン2ノックアウトマウスに見られる嗅球サイズの減少、RMS 領域の拡大、嗅球組織構築異常からプロキネチシン2は、ニューロブラストの正常な移動に重要な役割を果たす分子と言え

る。リーリンが、ニューロブラストの連鎖形成を阻害する機能を有することを先に紹介したが、プロキネチシン2も同様にニューロブラストの連鎖形成を阻害するため、プロキネチシン2ノックアウトマウスで嗅球組織の構築異常が出現すると考えられる。

ヒトにおける RMS

RMS の研究は、マウスとラットを用いてなされてきたが、最近になってヒトにも RMS に相当する解剖学的構造が存在することが明らかにされた⁴¹⁾。ヒトの RMS においても、マウスと同様に PSA 陽性のニューロブラストが存在し、しかもニューロブラスト同士がお互いに接触し、長い先進突起を有した細胞の形態は典型的な移動中の細胞のものであることから、側脳室周囲から嗅球に向かって連鎖移動を行なっていると考えられている。

ま と め

RMS ニューロブラストの連鎖形成を伴う接線移動が正常に行なわれるために多数の分子が関与していることが明らかにされてきた。しかし、嗅球の中央に到達したニューロブラストがどのような分子メカニズムによりニューロンへと成熟していくかは不明の点が多く、今後の研究課題として残されている。SVZ に始まり嗅球の中央に至る RMS はニューロブラストの移動だけでなく、成体においても例外的に神経新生が起こる部位であるので、今後は神経新生を制御する因子の研究も RMS をモデルとして展開していくことが期待される。

参 考 文 献

- 1) Pang T, Atefy R and Sheen V: Malformations of cortical development. *Neurologist* 14: 181-191, 2008.
- 2) Rakic P: Neuron-glia relationship during granule cell migration in developing cerebellar cortex.

- A Golgi and electronmicroscopic study in Macacus Rhesus. *J Comp Neurol* 141: 283 - 312, 1971.
- 3) Allen E: The cessation of mitosis in the central nervous system of the albino rat. *J Comp Neurol* 22: 547 - 568, 1912.
- 4) Messier B, Leblond CP and Smart I: Presence of DNA synthesis and mitosis in the brain of young adult mice. *Exp Cell Res* 14: 224 - 226, 1958.
- 5) Bryans WA: Mitotic activity in the brain of the adult rat. *Anat Rec* 166: 257 - 261, 1959.
- 6) Smart I: The subependymal layer of the mouse brain and its cell production as shown by radioautography after thymidine - H3 injection. *J Comp Neurol* 116: 325 - 347, 1961.
- 7) Altman J: Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 137: 433 - 457, 1969.
- 8) Luskin MB: Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 11: 173 - 189, 1993.
- 9) Hatten ME: Central nervous system neuronal migration. *Annu Rev Neurosci* 22: 511 - 539, 1999.
- 10) Lois C, Garcia - Verdugo JM and Alvarez - Buylla A: Chain migration of neuronal precursors. *Science* 271: 978 - 981, 1996.
- 11) Kishi K: Golgi studies on the development of granule cells of the rat olfactory bulb with reference to migration in the subependymal layer. *J Comp Neurol* 258: 112 - 124, 1987.
- 12) Murase S and Horwitz AF: Deleted in colorectal carcinoma and differentially expressed integrins mediate the directional migration of neural precursors in the rostral migratory stream. *J Neurosci* 22: 3568 - 3579, 2002.
- 13) Rakic P: Principles of neural cell migration. *Experientia* 46: 882 - 891, 1990.
- 14) Kishi K, Peng JY, Kakuta S, Murakami K, Kuroda M, Yokota S, Hayakawa S, Kuge T and Asayama T: Migration of bipolar subependymal cells, precursors of the granule cells of the rat olfactory bulb, with reference to the arrangement of the radial glial fibers. *Arch Histol Cytol* 53: 219 - 226, 1990.
- 15) Rousselot P, Lois C and Alvarez - Buylla A: Embryonic (PSA) N - CAM reveals chains of migrating neuroblasts between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice. *J Comp Neurol* 351: 51 - 61, 1995.
- 16) Wichterle H, Garcia - Verdugo JM and Alvarez - Buylla A: Direct evidence for homotypic, glia - independent neuronal migration. *Neuron* 18: 779 - 791, 1997.
- 17) Bonfanti L, Olive S, Poulain DA and Theodosis DT: Mapping of the distribution of polysialylated neural cell adhesion molecule throughout the central nervous system of the adult rat: an immunohistochemical study. *Neuroscience* 49: 419 - 436, 1992.
- 18) Rougon G, Dubois C, Buckley N, Magnani JL and Zollinger W: A monoclonal antibody against meningococcus group B polysaccharides distinguishes embryonic from adult N - CAM. *J Cell Biol* 103: 2429 - 2437, 1986.
- 19) Cunningham BA, Hoffman S, Rutishauser U, Hemperly JJ and Edelman GM: Molecular topography of the neural cell adhesion molecule N - CAM: surface orientation and location of sialic acid - rich and binding regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80: 3116 - 3120, 1983.
- 20) Cremer H, Lange R, Christoph A, Plomann M, Vopper G, Roes J, Brown R, Baldwin S, Kraemer P, Scheff S, Barthels D, Rajewsky K and Wille W: Inactivation of the N - CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature* 367: 455 - 459, 1994.
- 21) Tomasiewicz H, Ono K, Yee D, Thompson C, Goriadis C, Rutishauser U and Magnuson T: Genetic deletion of a neural cell adhesion molecule variant (N - CAM - 180) produces distinct defects in the central nervous system. *Neuron* 11: 1163 - 1174, 1993.
- 22) Ono K, Tomasiewicz H, Magnuson T and Rutishauser U: N - CAM mutation inhibits tan -

- gential neuronal migration and is phenocopied by enzymatic removal of polysialic acid. *Neuron* 13: 595 - 609, 1994.
- 23) Weinhold B, Seidenfaden R, Rockle I, Muhlenhoff M, Schertzinger F, Conzelmann S, Marth JD, Gerardy - Schahn R and Hildebrandt H: Genetic ablation of polysialic acid causes severe neurodevelopmental defects rescued by deletion of the neural cell adhesion molecule. *J Biol Chem* 280: 42971 - 42977, 2005.
 - 24) Hoffman S and Edelman GM: Kinetics of homophilic binding by embryonic and adult forms of the neural cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 5762 - 5766, 1983.
 - 25) Sadoul R, Hirn M, Deagostini - Bazin H, Rougon G and Goridis C: Adult and embryonic mouse neural cell adhesion molecules have different binding properties. *Nature* 304: 347 - 349, 1983.
 - 26) Rutishauser U, Watanabe M, Silver J, Troy FA and Vimr ER: Specific alteration of NCAM - mediated cell adhesion by an endoneuraminidase. *J Cell Biol* 101: 1842 - 1849, 1985.
 - 27) Chazal G, Durbec P, Jankovski A, Rougon G and Cremer H: Consequences of neural cell adhesion molecule deficiency on cell migration in the rostral migratory stream of the mouse. *J Neurosci* 20: 1446 - 1457, 2000.
 - 28) Hack I, Bancila M, Loulier K, Carroll P and Cremer H: Reelin is a detachment signal in tangential chain - migration during postnatal neurogenesis. *Nat Neurosci* 5: 939 - 945, 2002.
 - 29) Rakic P and Sidman RL: Synaptic organization of displaced and disoriented cerebellar cortical neurons in reeler mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 31: 192, 1972.
 - 30) D'Arcangelo G, Miao GG, Chen SC, Soares HD, Morgan JI and Curran T: A protein related to extracellular matrix proteins deleted in the mouse mutant reeler. *Nature* 374: 719 - 723, 1995.
 - 31) Murase S, Cho C, White JM and Horwitz AF: ADAM2 promotes migration of neuroblasts in the rostral migratory stream to the olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 27: 1585 - 1595, 2008.
 - 32) Myles DG, Kimmel LH, Blobel CP, White JM and Primakoff P: Identification of a binding site in the disintegrin domain of fertilin required for sperm - egg fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 4195 - 4198, 1994.
 - 33) Cho C, Bunch DO, Faure JE, Goulding EH, Eddy EM, Primakoff P and Myles DG: Fertilization defects in sperm from mice lacking fertilin beta. *Science* 281: 1857 - 1859, 1998.
 - 34) Jankovski A and Sotelo C: Subventricular zone - olfactory bulb migratory pathway in the adult mouse: cellular composition and specificity as determined by heterochronic and heterotopic transplantation. *J Comp Neurol* 371: 376 - 396, 1996.
 - 35) Peretto P, Merighi A, Fasolo A and Bonfanti L: Glial tubes in the rostral migratory stream of the adult rat. *Brain Res Bull* 42: 9 - 21, 1997.
 - 36) Wu W, Wong K, Chen J, Jiang Z, Dupuis S, Wu JY and Rao Y: Directional guidance of neuronal migration in the olfactory system by the protein Slit. *Nature* 400: 331 - 336, 1999.
 - 37) Hu H: Chemorepulsion of neuronal migration by Slit2 in the developing mammalian forebrain. *Neuron* 23: 703 - 711, 1999.
 - 38) Marin O and Rubenstein JL: Cell migration in the forebrain. *Annu Rev Neurosci* 26: 441 - 483, 2003.
 - 39) Wong K, Ren XR, Huang YZ, Xie Y, Liu G, Saito H, Tang H, Wen L, Brady - Kalnay SM, Mei L, Wu JY, Xiong WC and Rao Y: Signal transduction in neuronal migration: roles of GTPase activating proteins and the small GTPase Cdc42 in the Slit - Robo pathway. *Cell* 107: 209 - 221, 2001.
 - 40) Ng KL, Li JD, Cheng MY, Leslie FM, Lee AG and Zhou QY: Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science* 308: 1923 - 1927, 2005.
 - 41) Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelsø C, Holtas S, van Roon - Mom WM, Bjork - Eriksson T, Nordborg C, Frisén J, Dragunow M, Faull RL and Eriksson PS: Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 315: 1243 - 1249, 2007.