

プレスリリース

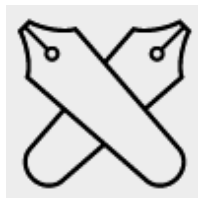
本リリースのカラー版をご希望の方は、
下記担当者までご連絡ください。

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課

広報担当 富田・吉野

Tel : 03-5363-3611

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp



慶應義塾大学



文部科学省 “社会に貢献する脳科学”の実現を目指して

脳科学研究戦略推進プログラム

Strategic Research Program for Brain Sciences
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

解禁時間

(テレビ、ラジオ、WEB) : 2012年8月22日(水) 午前6時

(新聞) : 2012年8月22日(水)付 夕刊

2012年8月17日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

大脳皮質神経細胞の動きを制御する分子機構を解明

—精神・神経疾患の病態解明に向けて前進—

慶應義塾大学医学部解剖学教室の仲嶋一範教授・田畑秀典専任講師、吉永怜史医師らのグループは、大脳皮質の形成時期に見られる神経細胞の特徴的な動きの制御メカニズムを明らかにしました。発達過程において、脳室(※)に面した部位で誕生した神経細胞は、大脳皮質のそれぞれの目的地に正確に移動して配置されることによって機能します。この過程の異常が、滑脳症などの大脳皮質形成障害や、自閉症や統合失調症、てんかんなどの精神・神経疾患に関与する可能性が注目されています。神経細胞が移動する際には、一時的に多くの神経突起を伸ばしたり縮めたりする特徴的な動きが見られます。今回、このような突起伸縮運動をコントロールする分子機構の一端を解明しました。今後、精神・神経疾患の発症メカニズムの解明や、その新規治療法の開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、2012年8月22日(米国東部時間)発行の米国神経科学雑誌 *The Journal of Neuroscience* に掲載されます。この発表に関する報道解禁は、新聞については日本時間8月22日(水)付夕刊以降、新聞WEB版と放送は8月22日(水)午前6時以降としますので、本情報の取り扱いにご留意いただきますようお願いいたします。

本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また科学研究費補助金などの助成によって行われました。

※脳室: 脳の内部にある空間。脳脊髄液で満たされている。発生において大脳皮質を構成する神経細胞は、脳室を取り囲む領域で誕生する。

1. 研究背景

ヒトの脳において最も大きな容積を占め、記憶や学習などの高度な機能を担う大脳皮質は、脳表面近くで神経細胞が層状に集まる部分(灰白質)と、その深部で神経細胞から伸びる軸索(注1)が束となって走る部分(白質)とから構成されます。大脳皮質を構成する神経細胞は、脳の

深部で誕生した後、脳表層側へと移動して整然と配置され、全体として整然とした層構造を形成することが知られています。

近年の我々の研究で、大脳皮質神経細胞の約 8 割を占める興奮性神経細胞（注 2）は、脳の深部で誕生した後にはすぐには移動を開始せず、多数の突起を活発に伸縮させる多極性細胞となって、生まれた場所の近くに長時間さまようように留まることがわかりました（「多極性移動」（注 3））。やがて、突起の一本が神経細胞同士を連絡する軸索になり、脳表面に平行な特定の方向（横方向）に長く伸びるようになります。またこれと前後して、細胞本体は脳表面側に向かう太い突起を持つ形態に変化し、比較的速い速度で脳表面（縦方向）への移動を開始します（図 A）。

これらのことから、多極性細胞の突起の伸縮は、周囲の環境を探りながら、軸索を伸ばす方向や細胞が移動すべき方向を決定することに役立っているのではないかと考えました。つまり、細胞は細胞の外から「こちらに動きなさい」というシグナルをただ待っているという「指示待ち族」ではなく、積極的に周囲の微細な環境の変化を探りにいく「主体的な存在」であって、この特徴的かつ積極的な動きこそが、安定かつ精緻な細胞移動を可能にしているのではないかと考えました。細胞移動の障害と滑脳症などの比較的稀な脳形成障害との関連は以前から指摘されていますが、近年ではさらに軽微な細胞移動・軸索伸長の異常と発達障害やてんかん、統合失調症などの精神・神経疾患との関連が指摘され、注目が高まっています。しかしながら、多極性細胞の特徴的な突起伸縮がどのような仕組みで起きているのかは、ほぼ未解明のまま残されていました。

伸びつつある軸索の先端には、成長円錐と呼ばれる手のひらの様な構造があります。軸索が伸張する過程では、この成長円錐が活発に運動しながら、周囲の環境を感知し、軸索を正しい方向に導くことが知られています。成長円錐の運動は、アクチン線維（注 4）の重合と脱重合によって調節されています。今回の研究では、まず多極性細胞の突起伸縮運動が成長円錐の運動と非常に類似していることを明らかにし、さらに多極性細胞の突起伸縮にもアクチン線維の重合／脱重合とそれを制御する分子群が働いている可能性について検討を行いました。

2. 研究内容

成長円錐は数分の時間内で突起の伸張や退縮を行っていることが知られていました。そこでまず、多極性細胞の運動を 2 分間隔で観察しました。その結果、多極性細胞の突起は成長円錐と同様に分単位で刻々と変化しており、その突起の形態も成長円錐のものと非常に類似していることがわかりました。また、多極性細胞の突起はアクチン線維を非常に豊富に含んでいることも確認しました。そこで、成長円錐においてアクチン線維の重合／脱重合を制御してその運動に関わるラメリポディン(Lpd)に注目し、その多極性細胞における役割を検討しました。

まず、Lpd のメッセンジャーRNA（注 5）とタンパク質が多極性細胞に存在することを確認した後、その発現を short hairpin RNA (shRNA)（注 6）により抑制する実験を行いました。すると、多極性細胞の突起は減少することが確認されました。

培養細胞レベルの実験から、Lpd は Mena や VASP という別のタンパク質(Ena/VASP ファミリータンパク質)を細胞膜に連れて来ることで、アクチン線維の動態を制御することが知られています。そこで、これらのタンパク質に関して、多極性細胞の突起形成への役割を検討しました。まず、Ena/VASP タンパク質が多極性細胞に存在することを確認しました。次に、細胞内の Ena/VASP タンパク質を強制的にミトコンドリアに移行させて、細胞膜にある Lpd と結合できなくする人為

的な組換えタンパク質 (FP4-mito) を作成して多極性細胞で発現させたところ、多極性細胞の突起が減少することが確かめられました。興味深いことに、Lpd の発現を shRNA により抑制した状態の多極性細胞に、Ena/VASP を強制的に細胞膜に移行させる組換えタンパク質 FP4-CAAX を発現させると、突起が減少しなくなることがわかりました。このことは Lpd が Mena/VASP を細胞膜に移行させることにより多極性細胞の突起形成を制御していることを示唆しています。

次に、Lpd 自体が細胞膜に移行する仕組みに関して解析しました。Lpd は細胞膜に存在する PI (3, 4)P₂ というリン脂質に結合することが知られています。PI (3, 4)P₂ を多極性細胞で観察したところ、伸びている突起や、突起がこれから伸びようとする細胞膜上の小さな部位に集中して局在する可能性が示されました。PI (3, 4)P₂ は、PI (3, 4, 5)P₃ という別のリン脂質から、SHIP2 という酵素によってリン酸基が 1 つ外れて産生されます。そこで、SHIP2 の発現を shRNA によって阻害してみたところ、突起が減少しました。また、SHIP2 の酵素活性を阻害剤によって特異的に遮断したところ、やはり突起の減少が観察されました。PI (3, 4, 5)P₃ はそれ自体で多くの生理活性を持っており、SHIP2 はこれを PI (3, 4)P₂ に分解することにより、PI (3, 4, 5)P₃ の働きを負に調節する作用が知られていましたが、今回の研究により、多極性細胞の突起形成に関して SHIP2 及び PI (3, 4)P₂ が正の調節因子として機能することがわかりました。最後に、Lpd の発現を shRNA で抑制した状態の細胞に、通常の Lpd タンパク質を発現させると突起の減少が回復する一方で、Lpd タンパク質が PI (3, 4)P₂ に結合するために必要な部分 (PH ドメイン) を欠損させた変異型 Lpd を発現させた場合には回復が認められないことを確認しました。これらの知見から、SHIP2 が局所的に PI (3, 4)P₂ を細胞膜上に産生し、そこに Lpd が結合し、さらに Lpd が Ena/VASP といったアクチン線維の動態を制御する分子を連れてくることにより、多極性細胞の突起が形成されることが示唆されました (図 B)。

3. 今後の展開

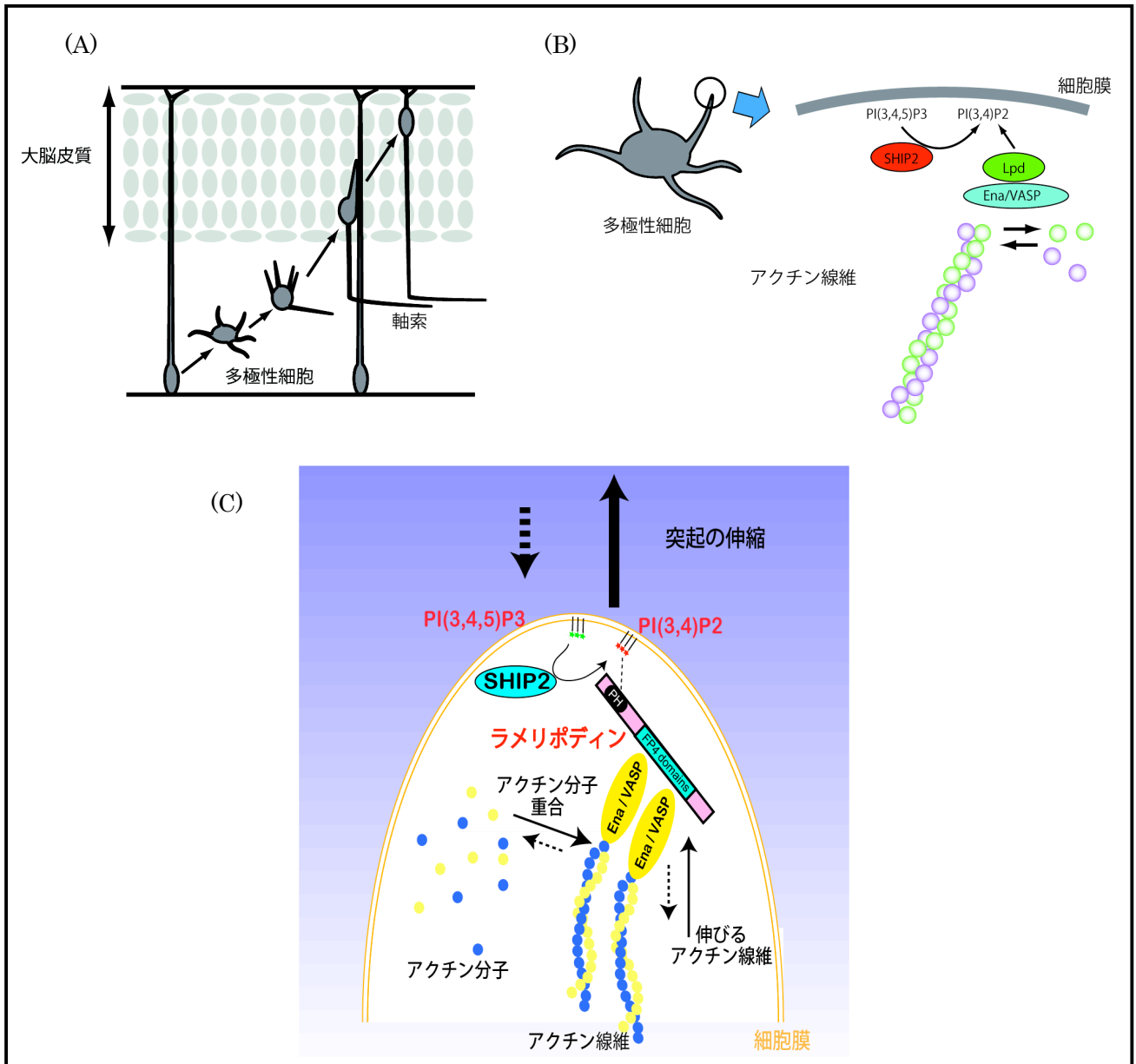
今回の研究で私たちは、多極性細胞の特徴的な突起の伸縮運動が、SHIP2、PI (3, 4)P₂、Lpd、Ena/VASP といった分子を介して、アクチン線維の重合/脱重合により制御されていることを明らかにしました。今回の研究は細胞内の仕組みを明らかにしたのですが、今後は、どのような細胞外からのシグナルによってこの細胞内の仕組みが制御されているかを明らかにする必要があります。特に SHIP2 は、これら一連の分子の上位で働いているので、外界からのシグナルが受容体タンパク質によりキャッチされた後、SHIP2 の酵素活性がどのような調節を受けるのか (=どのように細胞が場の空気を読んでいるか) が興味深い点です。これらを明らかにすることで、大脳皮質神経細胞の移動の初期過程がどのように精緻に制御されているのかを解明し、将来的には発達障害やてんかんの病態解明、治療法の開発へと繋げていきたいと考えています。

4. 論文名

A phosphatidylinositol lipids system, Lamellipodin and Ena/VASP regulate dynamic morphology of multipolar migrating cells in the developing cerebral cortex.

(発生期大脳皮質の多極性移動神経細胞のダイナミックな挙動は、イノシトールリン脂質/ラメリポディン/Ena/VASP 経路によって制御される)

参考図



図

(A) 脳の深部にある脳室面近くで誕生した興奮性神経細胞は移動初期段階で多極性細胞となり、活発な多数の突起の伸縮を行う。やがて多極性細胞は軸索を横方向（脳表面に平行な方向）に伸ばし、それと前後して、太い先導突起を脳表面側に向けて伸ばして、放射状線維という足場を使って放射状方向（縦方向）に速い移動を開始する。

(B) 多極性細胞が突起を伸縮する仕組みの一端が今回の研究で明らかになった。多極性細胞の突起やこれから突起が伸びる部分の細胞膜において SHIP2 タンパク質が活性化し、PI(3,4,5)P₃ が

PI(3,4)P₂に変換される。ここにラメリポディン(Lpd)タンパク質が結合し、さらにLpdはEna/VASPタンパク質を細胞膜に連れてくる。Ena/VASPはアクチン線維の動的調節を行う。

(C) SHIP2-PI(3,4)P₂-Lpd-Ena/VASP という一連の流れによって、アクチン分子の重合が促進されたとき、アクチン線維は伸張し、結果として突起は伸びる。今後の研究で、細胞外のシグナルが細胞内の SHIP2 タンパク質の活性を変化させるメカニズムが解明できれば、多極性細胞がどのように周りの環境を探りとして自らの振る舞いを調節するかを明らかにできると期待される。

【用語解説】

(注1) 軸索

典型的な大脳皮質神経細胞は1本の長い突起を持ち、大脳の同一半球内や、反対側の大脳半球、及び脳の他の部分や脊髄の神経細胞へと情報を伝えるケーブルの役割を果たします。

(注2) 興奮性神経細胞

軸索によってつながっている相手の神経細胞の活動を高める細胞です。大脳皮質神経細胞の大部分が興奮性神経細胞です。それとは逆に、つながっている相手の神経細胞の働きを弱めて活動を抑える“抑制性”神経細胞も存在します。

(注3) 多極性移動

神経細胞移動には、少なくとも3つの様式が存在します。多極性移動はそのうちのひとつで、脳の深いところで生まれた神経細胞が、その誕生部位のすぐ上で、多数の突起をさかんに伸縮させ、細胞自身はさまようように移動方向を頻繁に変えながら徐々に脳表面に向かう様式です。多極性移動の時期は、神経細胞が生まれてからその移動を終えるまでの期間の1/3くらいを過ごす重要な時期で、慶應義塾大学医学部解剖学教室において、田畑らが初めて報告しました。

(注4) アクチン線維

細胞の形を決める細胞骨格の一種です。アクチンタンパク質が規則正しく結合することにより全体として繊維状となり、アクチン線維と呼ばれます。アクチン線維は単体のアクチンがさらに結合すること(重合)によって伸張し、アクチンが外れること(脱重合)によって退縮します。

(注5) メッセンジャーRNA

遺伝子の情報は、多くの場合、メッセンジャーRNAという分子に転写されてからタンパク質分子に翻訳されます。メッセンジャーRNAとは、つまり遺伝子とタンパク質の中間段階にある分子です。

(注6) short hairpin RNA (shRNA)

特定の遺伝子の発現を抑制するための人工的なRNAです。発現を抑制したい遺伝子の塩基配列の一部と、それに相補的な塩基配列、及びそれらをつなぐグループで形成されます。相補的な部分が分子内で会合したときに全体としてヘアピンのような構造をとります。目的遺伝子のメッセンジャーRNAと結合して、分解を促進し、タンパク質への翻訳を抑制します。今回の実験では、shRNAを発現する人工的なDNAを移動過程の皮質神経細胞に導入しました。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室 教授
仲嶋一範（なかじま かずのり）
TEL：03-5363-3743 FAX：03-5379-1977
Email：kazunori@z6.keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 富田
〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.keio.ac.jp/>

【「文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム」に関するお問い合わせ】

脳科学研究戦略推進プログラム 事務局（担当：大塩）
TEL：03-5282-5145 FAX：03-5282-5146
E-mail：srpbs@nips.ac.jp