

2006年2月8日

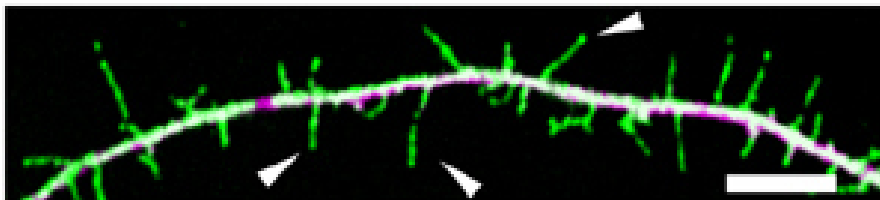
独立行政法人 理化学研究所
独立行政法人科学技術振興機構

やわらかな脳を保つために必要なタンパク質「テレンセファリン」

- 神経シナプス結合の柔軟性を調節する分子メカニズムを解明 -

ほ乳類は、「学習する」「記憶する」「認知する」「感情をあらわす」「意志を決定する」といった「やわらかい」脳の機能を持ちます。こうした「高次脳機能」は、外部からの情報に対応して、脳神経細胞の結合部分である「シナプス」と呼ばれる構造が柔軟に変化する、つまり脳が「やわらかい」構造であるため保たれている、とされています。

では、このシナプスの変化はどのように起こるのでしょうか。理研脳科学総合研究センターシナプス分子機構研究チームは、脳の中でも、高次機能をつかさどる「終脳」といわれる部分にだけ発現する「テレンセファリン」というタンパク質に注目。テレンセファリンが「樹状突起フィロポディア」と呼ばれる「とげ」状構造の形成を促して、情報の入力に対応したシナプスのつなぎ替えを起しやすくし、その結果、脳の神経回路が「やわらかく」保たれることを示しました。



(図) 神経細胞におけるテレンセファリンの分布
テレンセファリン(緑)は樹状突起フィロポディア
(矢頭)に多く含まれる

2006年2月8日

独立行政法人 理化学研究所
独立行政法人科学技術振興機構

やわらかな脳を保つために必要なタンパク質「テレンセファリン」

- 神経シナプス結合の柔軟性を調節する分子メカニズムを解明 -

◇ポイント◇

- テレンセファリンはシナプス結合を柔軟に保つために必須な分子であることを発見
- テレンセファリンがなくなると安定な“かたい”スパイン構造となり、増加させると運動性に富む“やわらかい”樹状突起フィロポディア構造ができる
- 脳の発達障害、記憶障害の治療法の開発など医学的応用につながることへ期待

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）と独立行政法人科学技術振興機構（JST、沖村憲樹理事長）は、東京大学、大阪大学、東京医科歯科大学と共同で、神経細胞に発現するタンパク質「テレンセファリン^{*1}」がシナプス結合を柔軟に保つために必須な分子であることを発見しました。理研脳科学総合研究センター（甘利俊一センター長）シナプス分子機構研究チームの吉原良浩チームリーダー、松野仁美研究員らによる研究成果です。本研究は、JST戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CRESTタイプ）「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」研究領域（研究総括：津本忠治 理研脳科学総合研究センター ユニットリーダー）及び文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「分子脳科学」（領域代表：三品昌美 東京大学大学院医学系研究科教授）の一環として行われました。

記憶、学習など脳の高次機能を発揮する過程において、神経細胞同士が結合している部位であるシナプスの形態が、柔軟に変化することが知られています。しかしながらその分子メカニズムについては不明でした。研究チームは、ほ乳類の高次脳機能をつかさどる「終脳」と呼ばれる脳領域に特異的に発現するタンパク質「テレンセファリン」に注目し、研究を行いました。その結果、発達期の脳の神経細胞に多く存在し、運動性に富み、新しいシナプスの形成に重要な役割を果たす樹状突起フィロポディア^{*2}に、テレンセファリンが豊富に含まれていることがわかりました。さらに、神経細胞にテレンセファリンを過剰発現させると、樹状突起フィロポディアの数が劇的に増加しました。逆にテレンセファリン欠損マウスでは、神経回路が環境によって大きく変化する発達期において、すでに安定なシナプス構造であるスパイン^{*3}がたくさんできあがっていました。これらの知見は、テレンセファリンが、樹状突起フィロポディアの形成・維持を促進し、神経回路をやわらかく保ち、情報の入力に伴うシナプスのつなぎ替えを容易にしていることを示唆しています。

今回、神経回路結合をやわらかく保つ分子メカニズムの一端を明らかにし、脳の発達や記憶、学習過程の解明に向けた新たな道筋を得たことにより、今後、脳の発達障害、記憶障害の治療法など、さまざまな医学的応用につながると期待されます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Journal of Neuroscience』（2月8日付オンライン）に掲載されます。

1. 背景

私たちの脳は、構造的かつ機能的に“やわらか”なコンピューターです。さまざまな外界からの情報入力によって、迅速にその神経回路を変化させることができます。そのメカニズムとしては、神経活動によるシナプス形態の変化が報告されています。また、シナプスの長期的な形態変化が、学習や記憶の基盤となることが提唱されています。

神経細胞は、軸索と樹状突起という形態及び機能の異なる2種類の神経突起を有し、おもに軸索がシナプス前部の構造を、樹状突起がシナプス後部の構造を形成しています。樹状突起表面にはさらに細かな2種類の突起構造があり、それらは樹状突起フィロポディア及びスパインと呼ばれています。樹状突起フィロポディアは、脳の神経回路形成初期に多く見られる構造で、バラの棘のように細長く、運動性に富み、他の神経細胞の軸索と未熟なシナプス結合を作ります。樹状突起フィロポディアはその後、スパインといわれるキノコ型の形態へと成熟します。スパインは樹状突起フィロポディアに比べて運動性が低く、軸索と安定なシナプス結合を形成します(図1)。

近年の研究より、神経活動によって新しい樹状突起フィロポディアが形成されることや、スパインの数や大きさが変化することがわかってきました。また、スパインへの成熟や安定化を促進する数多くの分子群の存在が報告されています。しかしながら、スパインの前駆構造である樹状突起フィロポディアの形成や維持に関するメカニズムについてはほとんど分かっていませんでした。

一方、神経細胞は、その形質膜表面に細胞間の認識や接着をつかさどる細胞認識・接着分子群を発現しており、これら分子群が神経突起の伸長やシナプス形成・維持に重要な役割を果たすことが分かっています。研究チームでは、細胞認識・接着分子の1つであるテレンセファリンに注目し、神経回路形成における役割について研究を行ってきました(図2)。テレンセファリンは、嗅覚神経系における研究から東京大学大学院医学研究科の森憲作教授らによって1987年に発見され、1994年に吉原チームリーダーらによって構造決定されたタンパク質であり、終脳

(telencephalon: テレンセファロン) と呼ばれる脳領域の神経細胞のみに特異的に発現するというユニークな特徴を有しています。終脳は、大脳皮質、海馬、扁桃体などを含み、学習及び記憶、認知、情動、意志決定といった脳の高次機能を担う領域であり、高等動物になるほど脳全体の中での終脳の占める割合が大きいことが知られています。

今回、研究チームは、シナプスの形成過程におけるテレンセファリンの機能について着目し、解析を行いました。

2. 研究手法と成果

(1) 培養海馬神経細胞におけるテレンセファリンの局在解析

神経細胞におけるテレンセファリンの局在部位を明らかにする目的で、マウス海馬から培養した神経細胞を用いて、テレンセファリンを特異的に認識する抗テレンセファリン抗体と細胞部位をラベルする各種抗体による多重免疫染色を行いました。その結果、テレンセファリンは、(1)樹状突起に選択的に局在し、軸索には存在しないこと、(2)特にシナプス形成初期の樹状突起フィロポディア

に豊富に存在すること（図 3）、(3)シナプス形成後期に多く見られる成熟したスパインでは発現量が大きく減少していること、を見いだしました。これらの結果より、テレンセファリンは樹状突起フィロポディアの形成・維持およびシナプス成熟に関与している可能性が示唆されました。

(2) テレンセファリン過剰発現細胞および遺伝子欠損マウスの解析

テレンセファリンの樹状突起フィロポディアにおける機能を明らかにするため、テレンセファリン過剰発現細胞および遺伝子欠損マウスの樹状突起形態の解析を行いました。テレンセファリンを神経細胞に過剰に発現させると、運動性の高いシナプス構造である樹状突起フィロポディアの数が多くなり、安定なシナプス構造であるスパイン数が減少しました（図 4）。逆に発達期のテレンセファリン遺伝子欠損マウスでは、フィロポディア数が減少し、スパインの成熟が早くから観察されました（図 5）。以上の結果より、テレンセファリンは、フィロポディアからスパインへの成熟を抑制する機能を持つことが示されました。

また、成体のテレンセファリン遺伝子欠損マウスの神経細胞では、正常マウスのスパインよりも大きなスパインが多数観察されました（図 6）。この結果は、テレンセファリンが欠損すると、より安定な“かたい”シナプスが多くなってしまふことを意味しており、成体脳においてもテレンセファリンが脳にやわらかさを与えるという重要な役割を果たしていることを示唆しています。

これまで細胞認識・接着分子群として、カドヘリンや Eph/エフリン等がスパインの成熟及び安定化を引き起こすことが報告されています。しかしながらテレンセファリンは、これらとは逆の方向に働く、すなわち未熟な運動性の高いシナプス結合を維持する新規の細胞認識・接着分子であることが分かりました。私たちはこのような双方向のシナプス形態調節メカニズムがうまくバランスをとることにより、発達期および学習、記憶、情動といった高次脳機能における神経回路再編成が調節されていると考えています（図 7）。

3. 今後の期待

樹状突起フィロポディアは、その運動性の高さから、新しいシナプスの形成や既存のシナプスのつなぎかえといった神経細胞間の柔軟な相互作用を担う構造とされています。今回の研究成果は、テレンセファリンが神経回路形成期や成体において、シナプス結合のやわらかさを保つという重要な役割を果たすことを明らかにしたものです。

これらの成果は、臨界期における入力情報依存的神経回路編成メカニズム、さらには成体期における記憶、学習過程の神経可塑性メカニズムを理解するための大きな手がかりとなると考えられます。また、テレンセファリンは、アルツハイマー病をはじめとするさまざまな脳疾患において、その発現の異常が報告されています。

今回、得られた新たな知見により、脳の発達障害や脳疾患の発症メカニズムの解明および治療法の開発に貢献することが期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

脳科学総合研究センター シナプス分子機構研究チーム

チームリーダー 吉原 良浩

Tel : 048-467-1699 / Fax : 048-467-2306

脳科学研究推進部

嶋田 庸嗣

Tel : 048-467-9596 / Fax : 048-462-4914

独立行政法人科学技術振興機構

戦略的創造事業本部

研究推進部 研究第一課 佐藤 雅裕

Tel : 048-226-5635 / Fax : 048-226-1164

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

独立行政法人科学技術振興機構 総務部 広報室

Tel : 03-5214-8404 / Fax : 03-5214-8432

<補足説明>

※1 テレンセファリン

免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞認識・接着分子の1つ。ICAM-5とも呼ばれている。ほ乳類の終脳 (telencephalon) に特異的に発現するタンパク質 (protein) であることから、telencephalinと名付けられた。神経細胞において、樹状突起の形質膜上に選択的に局在している。

※2 樹状突起フィロポディア

糸状仮足ともよばれ、運動性が高く、細長い突起構造。スパインの前駆体として、発達期の脳の神経細胞に多く存在する。軸索と未熟なシナプス構造を形成する。

※3 スパイン

樹状突起フィロポディアが成熟したシナプス後部の構造で、その多くはキノコのような形態をしている。ほ乳類においては興奮性情報伝達の90パーセント以上を担っている。てんかんや脆弱性X症候群等の脳疾患においてスパイン形態の異常が報告されている。

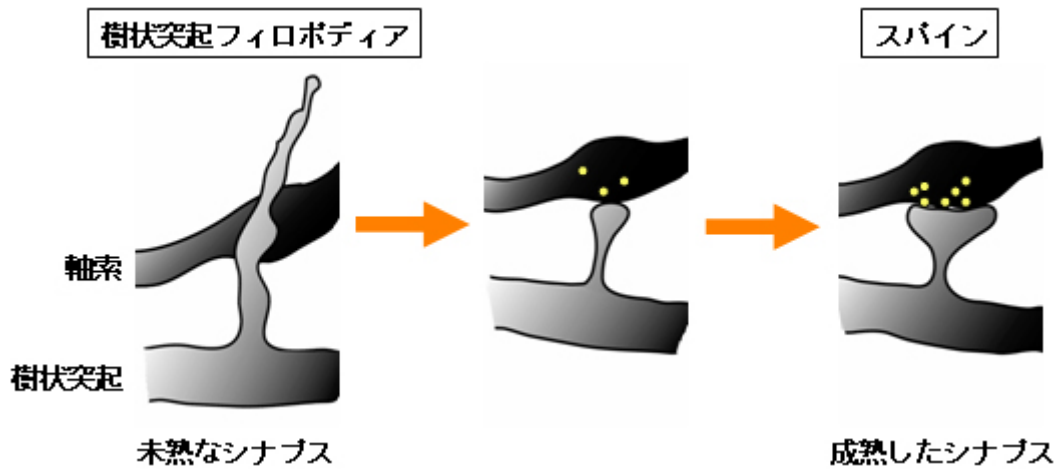


図1 シナプス成熟に伴う樹状突起フィロポディアからスパインへの形態変化

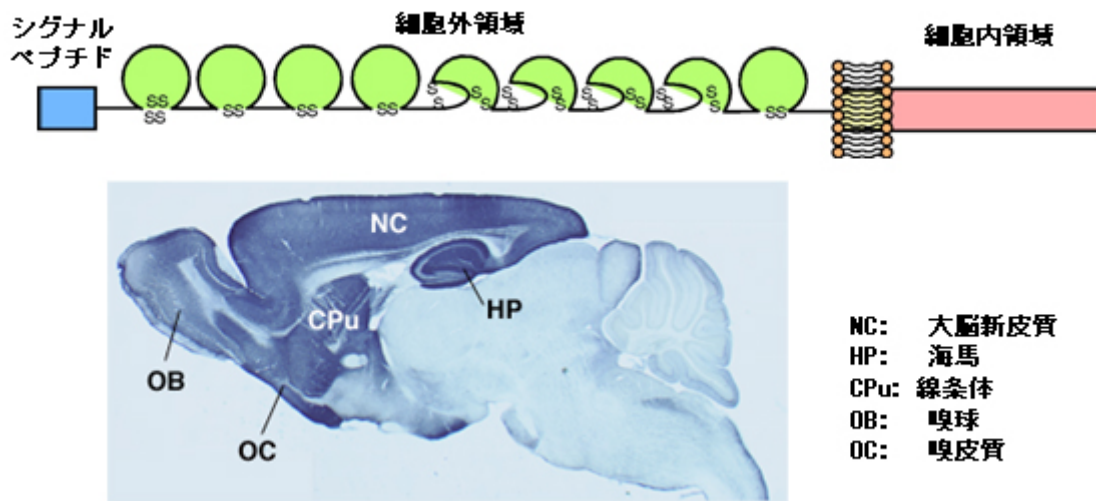
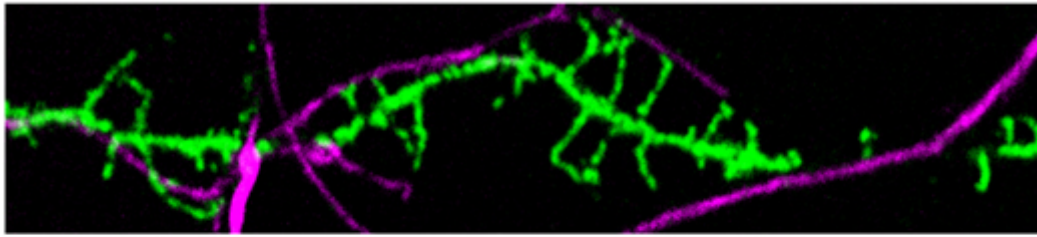


図2 テレンセファリンの構造とマウス脳における発現分布

テレンセファリンとは・・・

1. 免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞認識・接着分子である。
2. ほ乳類の終脳の神経細胞に特異的に発現する。
3. 神経細胞内では樹状突起に選択的に局在する。

テレンセファリン / ニューロフィラメント (軸索のマーカ)



テレンセファリン / MAP-2 (樹状突起のマーカ)

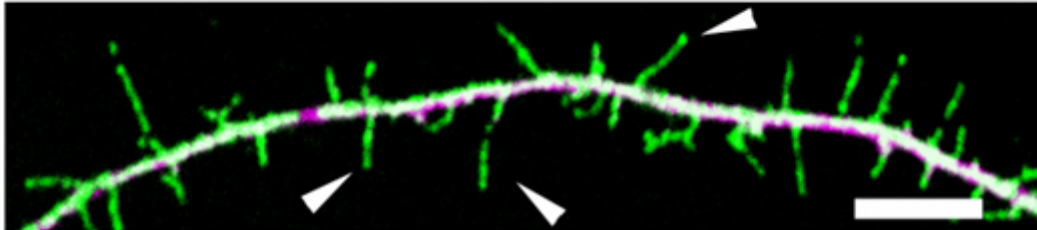
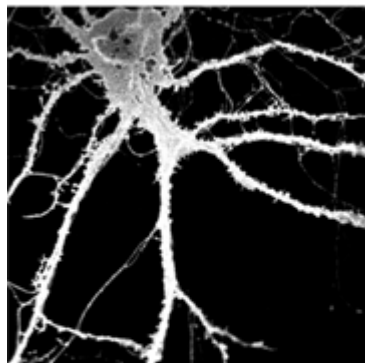


図3 初代培養海馬神経細胞におけるテレンセファリンの局在 (二重免疫染色)

テレンセファリンは樹状突起に選択的に局在し、軸索には存在しない。樹状突起においてテレンセファリンは特に樹状突起フィロポディア (矢頭) に豊富に存在する。

コントロール
海馬神経細胞



テレンセファリン過剰発現
海馬神経細胞

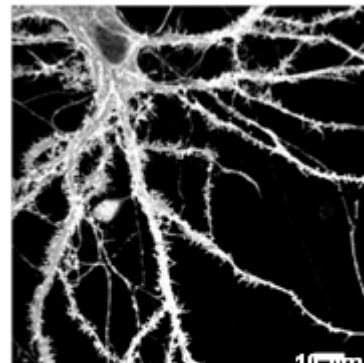


図4 テレンセファリン過剰発現による樹状突起フィロポディア形成

初代培養海馬神経細胞にテレンセファリンを過剰発現させると、右図のように樹状突起フィロポディア数が増え、スパイン数が減少する。

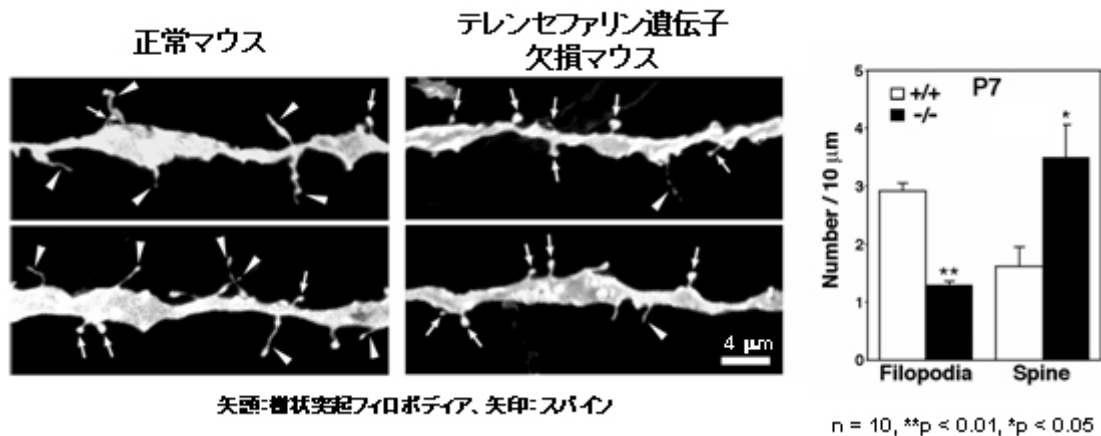


図5 発達期における正常マウスおよびテレンセファリン遺伝子欠損マウスの樹状突起

生後7日目の海馬 CA1 錐体細胞を蛍光色素 (DiI) でラベルし、樹状突起の形態を観察した。

正常マウスに比べ、テレンセファリン遺伝子欠損マウスでは、樹状突起フィロポディア数が減少し、逆にスパイン数が増加している。

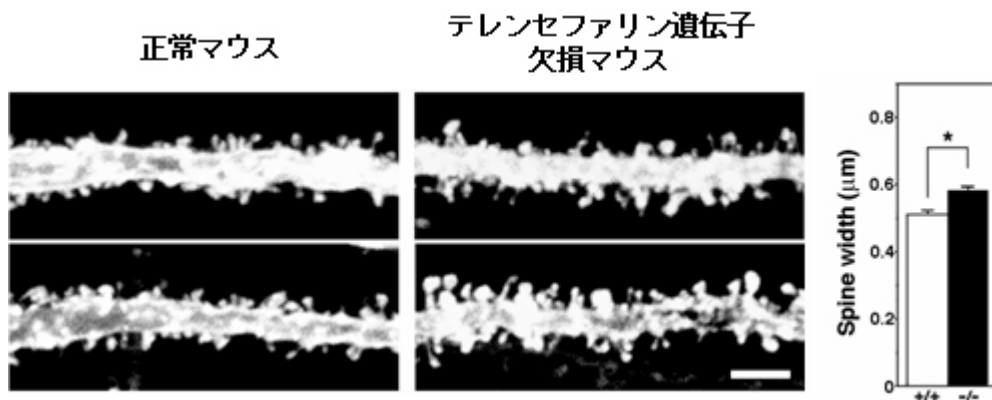


図6 成体における正常マウスおよびテレンセファリン遺伝子欠損マウスのスパイン形態

成体マウスの海馬 CA1 錐体細胞を蛍光色素 (DiI) でラベルし、樹状突起の形態を観察した。

正常マウスに比べ、テレンセファリン遺伝子欠損マウスでは大きなスパインが数多く見られる。

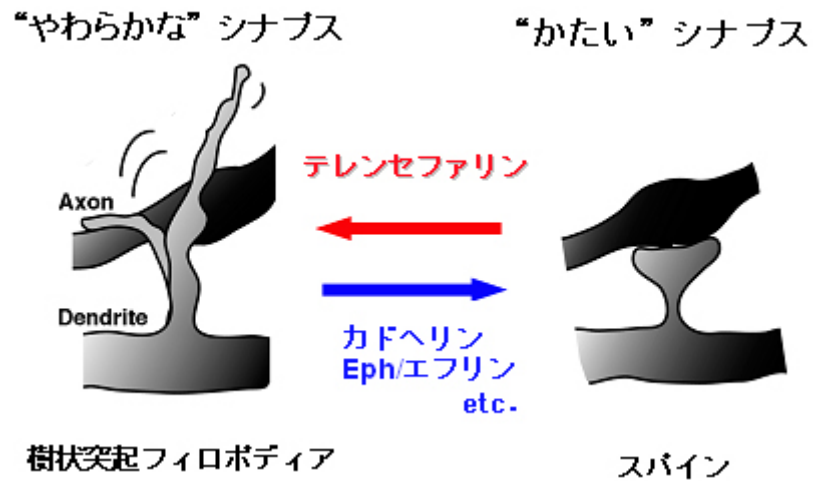


図 7 細胞認識・接着分子群によるスパイン成熟の調節

他の多くの細胞認識・接着分子と異なり、テレンセファリンは運動性が高く、やわらかな樹状突起フィロポディア構造を維持し、スパインへの成熟を抑制する。