

神経細胞の突起の“伸び”と“つながりやすさ”は別々に制御される ～細胞骨格制御蛋白質 DCLK の新しい機能を発見～

1. 発表者：

岡部 繁男（東京大学大学院医学系研究科神経細胞生物学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ 成果：脳の発達障害に関連する分子 DCLK が神経回路形成を制御するしくみを明らかにしました。
- ◆ 新規性：DCLK が神経突起の先端に集積し、細胞骨格の重合を促進することで突起の成長を促す一方で、突起先端が十分伸びるまでは、先端部分でのシナプス形成を抑制することがわかりました。
- ◆ 社会的意義／将来の展望：脳の生後発達の過程では突起の伸長とシナプス形成が順番に起こる必要があります、その乱れは脳疾患の原因となり得ます。今回の発見により、遺伝性の脳疾患で回路の異常や過剰な興奮がどうして起こるのか、そのメカニズムの解明が更に進むことが期待されます。

3. 発表概要：

神経細胞は、樹状突起と軸索という二種類の突起をつくり、長く伸びた二種類の突起の間で接着が起こり「シナプス」（注1）と呼ばれる構造を形成します。シナプス間の情報のやりとりにより機能的な神経回路が発達期に形成されます。突起の伸長とシナプスの形成の両者は共に回路の形成を促進しますが、突起が十分伸びた後でシナプスが形成される必要があります、両者のバランスをきちんと調節することが必要です。

本研究グループでは、脳の発達障害に関連する分子である DCLK が突起の先端に局在して突起形成を促進することを見出しました。一方で DCLK 分子はシナプス内にも入り込み、突起先端でシナプスの形成が過剰に起こることを抑制することも見出しました。DCLK は N 末端に微小管結合ドメイン、C 末端に蛋白質のリン酸化を行うドメインを持つキメラ分子ですが、N 末端ドメインが突起を伸ばし、C 末端ドメインがシナプス形成を阻害することで相反する作用が生じることもわかりました。

今回の研究により、神経突起の伸長とシナプス形成という神経回路形成に重要な二つの現象のバランスが、一個の分子の二つのドメインで制御されていることを初めて示しました。

本研究成果は、2013年2月5日に科学雑誌「Nature Communications」のオンライン版 (<http://www.nature.com/ncomms/index.html>) で公開されました。なお、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、科学研究費補助金などの助成を受けて行われました。

4. 発表内容：

① 研究の背景・先行研究における問題点

脳の発達は遺伝的要因と環境要因の相互作用によって影響を受けますが、特に脳の発達障害を引き起こす遺伝子には様々なものがあり、それぞれの遺伝子の持つ役割を明らかにすることで、脳の正常機能と病態を理解する道筋が拓けます。滑脳症（注2）とよばれる発達障害では、原因遺伝子である Lis1 や DCX に異常があると、幼若な神経細胞が正しい場所に移動す

ることができず結果的に脳のしわがなくなる、という非常に大きな変化が起こります。そのため、これまでの脳の発達障害の研究では、幼弱脳での細胞分裂や細胞移動を対象とした解析が主に行われてきました。しかしながら、滑脳症の患者さんに見られる知的発達障害や脳の過剰興奮などの症状が、神経細胞の移動の障害に関連しているのか、神経回路の機能変化などの別の原因で起こっているのかについてはこれまで不明でした。

また、神経回路の形成のメカニズムについてはこれまで多くの研究がありますが、神経細胞が樹状突起と軸索という二種類の突起をつくり、次に長く伸びた突起の間で接着が起こり、「シナプス」と呼ばれる構造を形成する過程では、未だ同定されていない様々な制御機構が存在すると考えられます。例えば突起の伸長とシナプスの形成の両者は共に回路の形成を促進しますが、実際には突起が十分伸びた後でシナプス形成が開始する必要があり、過剰なシナプスの形成が早期に起きてしまうことは正常な回路形成にとっては有害だと考えられます。

② 研究内容（具体的な手法など詳細）

滑脳症の原因遺伝子である DCX と同じ遺伝子ファミリーに属する DCLK は、モデルマウスの解析から DCX と同様に幼若脳での神経細胞の移動に関与する分子であると考えられてきましたが、その神経回路形成における役割は不明のままでした。

本研究グループでは、DCLK がシナプスを介して情報を受け取る構造である樹状突起の先端に局在すること、更に局在した DCLK が細胞骨格（注3）である微小管を束化することによって突起形成を促進することを見出しました。一方で、DCLK 分子はシナプス内にも存在してシナプスの形成が過剰に起こることを抑制し、更に情報を受け取るシナプス後部に存在するグルタミン酸受容体の量を低下させることでシナプスを介した情報のやりとりも抑制することを見出しました。DCLK は一種のキメラ分子（由来が異なる複数の部分から構成されている分子）で、N 末端に微小管結合ドメイン、C 末端に蛋白質のリン酸化を行うキナーゼドメインを持ちます。N 末端のみ、あるいは C 末端のみの変異型分子を神経細胞に発現させることで、N 末端ドメインが樹状突起伸長を促進し、C 末端ドメインがシナプス形成を阻害すること、すなわち回路形成に対して相反する二つの作用を担っていることもわかりました。DCLK 分子の脳内での発現は出生直後に高く、脳の成熟に従って発現量は低下しました。したがって、樹状突起の成長がほぼ終結し、シナプス形成を抑制する必要がなくなると DCLK も役割を終えて量が減っていくと考えられます。

今回の研究により、神経突起の伸長とシナプス形成という神経回路形成に重要な二つの現象のバランスが、一個の分子の二つのドメインで制御されていることが初めて明らかになりました。

③ 社会的意義・今後の予定 など

今回の研究により、これまで全く知られていなかった新しい神経突起の伸長とシナプス形成の間のバランスの制御メカニズムが明らかになりました。この結果は、脳における神経細胞同士のつながり方の新しいモデルを提供するものです。本研究グループは、以前に別の滑脳症の原因遺伝子である Lis1 が抑制性の神経細胞におけるシナプス形成に重要な役割を持つことを示しました(Kawabata et al. Nat. Commun. 3, 722, 2012)。今回の発見により、遺伝性の脳疾患で回路の異常や過剰な興奮がどうして起こるのか、そのメカニズムの解明が更に進むことが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature Communications」（2月5日オンライン版）

論文タイトル：Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodeling and negatively regulates synapse maturation

著者：Euikyung Shin, Yutaro Kashiwagi, Toshihiko Kuriu, Hirohide Iwasaki, Teruyuki Tanaka, Hiroyuki Koizumi, Joseph G Gleeson, and Shigeo Okabe

申義庚、柏木有太郎、栗生俊彦、岩崎広英、田中輝幸、古泉博之、Joseph G Gleeson, 岡部繁男

DOI 番号：10.1038/ncomms2443

アブストラクト URL：<http://www.nature.com/naturecommunications>

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ>

岡部 繁男（東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学分野 教授）

電話：03-5841-1928 ファックス：03-5841-1930

E-mail: okabe@m.u-tokyo.ac.jp

<文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラムについてのお問い合わせ>

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

7. 用語解説：

(注1) シナプス：

神経細胞と別の神経細胞の突起の間のできる“つなぎめ”の構造で、シナプスを介して神経細胞は情報を伝えます。シナプスで結合された神経細胞のネットワークのことを神経回路といいます。

(注2) 滑脳症：

遺伝性の脳の発達障害を示す疾患で、発生過程での神経細胞の脳内での移動が障害されるために、脳の表面に凹凸がない滑脳という所見を示します。主要な症状に知的発達障害やてんかん性発作などがあります。

(注3) 細胞骨格：

細胞内に存在する蛋白質が重合して形成される線維状の構造を指します。

8. 添付資料： 下記の URL から添付資料をダウンロードできます。

URL：http://synapse.m.u-tokyo.ac.jp/pr/shin_pub2013.pdf