

シナプス刈り込みを制御する分子を明らかに 逆行性シグナルの実体を解明

1. 発表者：

狩野 方伸（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 神経生理学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆生後発達期の脳において、必要な神経結合（シナプス）の強化と不要な神経結合の除去（シナプス刈り込み）に2つの異なるセマフォリン分子が重要な役割を果たすことを明らかにしました。
- ◆シナプス刈り込みが逆行性シグナルにより制御され、その担い手が2つの異なるセマフォリン分子であることを明らかにしました。
- ◆統合失調症や自閉症の根底には、神経回路の発達異常があり、本研究は統合失調症や自閉症の診断マーカーや治療薬を開発するための新しい切り口を提供する可能性があります。

3. 発表概要：

統合失調症や自閉症の病態の根底には、神経回路の発達異常があると考えられています。生後間もない脳には過剰な神経結合（シナプス）が存在しますが、発達の過程で不要なシナプスは除去されて、機能的な神経回路が完成します。この過程は「シナプス刈り込み」と呼ばれ、機能的な神経回路が出来上がるために不可欠とされています。しかし、シナプス刈り込みがどのような仕組みによって起こるかは完全には理解されておらず、特に逆行性シグナル伝達（注1）に関わる可能性が示唆されていましたが、その実体は長い間不明のままでした。

今回、東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻神経生理学分野の上阪直史助教と狩野方伸教授らの研究グループは、発達期の小脳において、シナプス刈り込みは逆行性シグナルにより制御され、2つのセマフォリン（注2）分子 **Sema3A** と **Sema7A** が逆行性シグナルとして働くことを発見しました。

研究グループはまず、マウスの小脳のプルキンエ細胞（注3）と登上線維（注4）間のシナプスの刈り込み時期に発現する分子を明らかにしました。それらの分子の中で、逆行性シグナルとして働きうる分子を網羅的に解析した結果、**Sema3A** 分子がシナプスを強化、維持し、**Sema7A** 分子がシナプスを除去することが分かりました。さらに、**Sema3A** と **Sema7A** は登上線維にあるそれぞれの受容体に直接働きかけて、シグナルを伝えることを明らかにし、シナプス刈り込みが逆行性シグナルにより制御され、そのシグナルの実体が **Sema3A** と **Sema7A** によるものであることを証明しました。

自閉症や統合失調症といった精神疾患を発症したヒトの脳では、セマフォリン遺伝子やその受容体遺伝子に変異や発現異常が見られることが相次いで報告されています。本研究の成果は、これらの精神疾患の早期診断や治療薬の開発につながる可能性があります。

本研究成果は、5月15日（木）にサイエンス誌の **Science Express** ウェブサイトに掲載予定（<http://www.sciencexpress.org> および <http://www.aaas.org>）です。

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実施されました。また包括型脳科学研究推進支援ネットワークや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

脳が正常に機能するためには、神経細胞が適切な相手と適切な数と強さの結合（神経結合）を作り、機能的な神経回路が作られなければなりません。生まれたばかりの動物の脳には過剰な神経結合（シナプス）が存在しますが、生後の発達過程において、必要なシナプスは残り、不要なシナプスは除去されて、機能的な神経回路が完成します。この過程は「シナプス刈り込み」と呼ばれており、生後発達期の機能的な神経回路の形成に不可欠とされています。特に、社会性障害をきたす代表的な疾患である統合失調症や自閉症の病因には、神経回路の発達の異常が知られており、これは発達の特定の時期に起こるシナプス刈り込みの異常による可能性が指摘されています。これまでの研究から、正常なシナプスの刈り込みには、逆行性シグナルが関与していると考えられてきましたが、その実体は長年不明なままでした。

②研究内容（具体的な手法など詳細）

本研究では、シナプス刈り込みを定量的に評価できるマウスの小脳の登上線維とプルキンエ細胞の間のシナプス結合の生後発達に着目しました。生まれたばかりの動物のプルキンエ細胞には、5本以上の登上線維がプルキンエ細胞の根元に相当する細胞体にシナプスを形成していますが、成熟した動物ではわずか一本の強力な信号を伝える登上線維が、細胞体から大木の枝のように張り出した樹状突起にシナプスを形成しています。

研究グループはまず、シナプス刈り込みが起こる時期にプルキンエ細胞で発現する分子を明らかにしました。それらの分子の中で、逆行性シグナルとして働きうる膜タンパク質と分泌タンパク質に着目しました。次に、ウイルスベクターを用いて、それらの各分子の発現を抑え、その時のシナプス刈り込みを調べることで、シナプス刈り込みに関わる分子をスクリーニング（注5）しました。その結果、Sema3Aの発現を抑えたプルキンエ細胞ではシナプス刈り込みが促進され、一方Sema7Aの発現を抑えたプルキンエ細胞ではシナプス刈り込みが障害されました。また、Sema7A分子の発現が代謝型グルタミン酸受容体1型（mGluR1、注6）により調節され、シナプス刈り込みにおいてmGluR1-Sema7Aのシグナル回路があることを明らかにしました。

さらに、Sema3AとSema7Aが直接プルキンエ細胞から登上線維に働きかける逆行性シグナルであるかを調べるために、登上線維においてSema3Aの受容体であるplexinA4、Sema7Aの受容体であるIntegrin β 1、同様にSema7Aの受容体であるplexinC1の発現を抑え、シナプス刈り込みへの影響を調べました。その結果、plexinA4の発現を抑えた時はSema3Aの発現を抑えた場合と同様にシナプス刈り込みが促進され、Integrin β 1やplexinC1の発現を抑えた時はSema7Aの発現を抑えた場合と同様にシナプス刈り込みが障害されました。以上から、Sema3AとSema7Aはシナプス後部細胞であるプルキンエ細胞からシナプス前部である登上線維に直接働きかける逆行性シグナルであること、Sema3Aは登上線維にあるplexinA4受容体に働きかけ、登上線維シナプスを維持・強化し、Sema7Aは登上線維にあるintegrin β 1とplexinC1受容体に働きかけ、弱い登上線維のシナプスを除去していることが明らかになりました（添付資料図参照）。

③社会的意義・今後の予定 など

上述のように社会性障害をきたす代表的な疾患である統合失調症や自閉症の病因には、神経回路の発達の異常が知られており、これは発達の特定の時期に起こるシナプス刈り込みの異常による可能性が指摘されています。さらに、統合失調症や自閉症を発症したヒトの脳では、セ

マフォリン遺伝子やそれらの受容体遺伝子に変異や発現異常があることが相次いで報告されています。今後セマフォリンやそれらの受容体を欠損したマウスをさらに詳しく調べ、さらにはヒトでの臨床的な検証と組み合わせることで、これらの精神疾患の病態を「セマフォリン」および「シナプス刈り込み」の視点から解明することができる可能性があります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Science」（2014年5月15日オンライン版）

論文タイトル：Retrograde semaphorin signaling regulates synapse elimination in the developing mouse brain

著者：Naofumi Uesaka, Motokazu Uchigashima, Takayasu Mikuni, Takanobu Nakazawa, Harumi Nakao, Hirokazu Hirai, Atsu Aiba, Masahiko Watanabe and Masanobu Kano

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ>

東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 神経生理学分野

教授 狩野 方伸（かのう まさのぶ）

TEL：03-5841-3538／FAX：03-5802-3315

Email: mkano-tky@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 神経生理学分野

助教 上阪 直史（うえさか なおふみ）

TEL：03-5841-3538／FAX：03-5802-3315

Email: uesaka@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>

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」事務局 担当：丸山

TEL：0564-55-7803 FAX：0564-55-7805

E-mail：srpbs@nips.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）逆行性シグナル：神経細胞間のシナプス部は、神経伝達物質を含む構造であるシナプス前部と伝達物質の受容体がある構造であるシナプス後部に分けられます。一般的なシナプスの情報伝達は、シナプス前部にある神経伝達物質がシナプスの隙間に放出され、シナプス後部細胞の神経伝達物質受容体に結合してシグナルが伝えられます。このような「順行性」のシナプスの情報伝達に対して、シナプス後部からシナプス前部に情報が伝えられる現象も知られており、この現象を担う分子を「逆行性」シグナルと呼びます。

（注2）セマフォリン：細胞間のシグナル伝達に関わるタンパク質群であり、セマドメインと呼ばれる共通した配列を持っています。セマフォリンは、分泌型、細胞膜貫通型、GPIアンカー型があり、セマドメインに隣接する部分の配列の違いから7つのサブファミリーに分け

られています。マウスなどの哺乳類では、Sema3 から Sema7 までの 5 のサブファミリーを持っています。

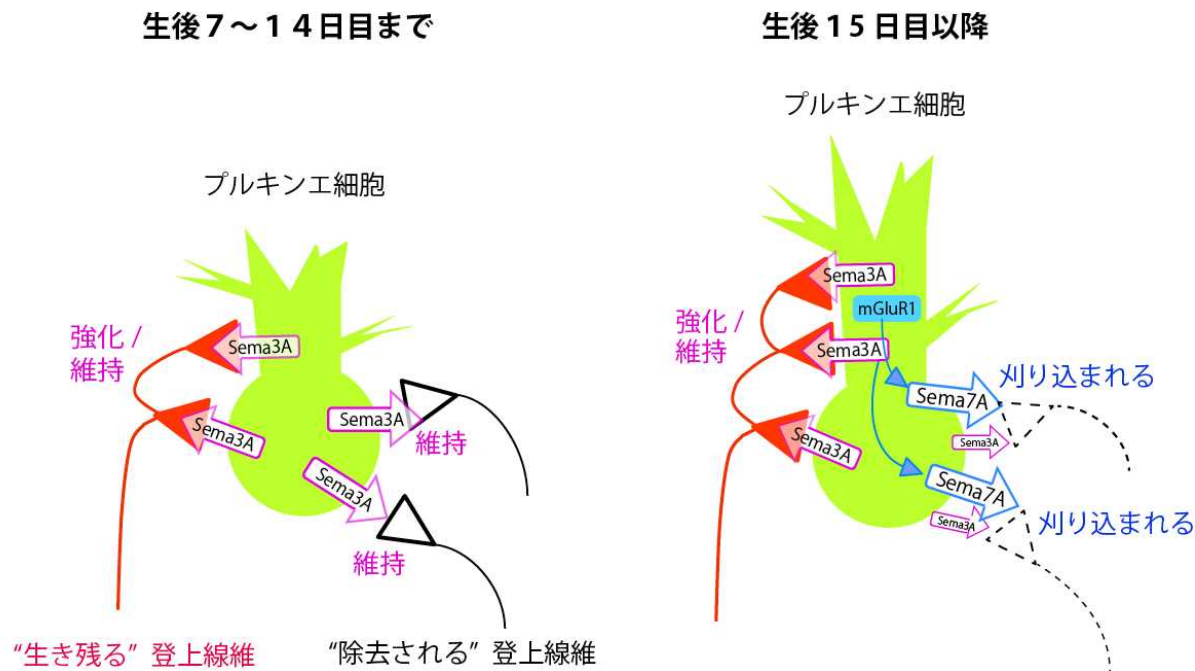
(注3) プルキンエ細胞：小脳皮質に存在する大型の神経細胞で、小脳皮質の信号を、小脳核を介して大脳、脳幹、脊髄に送り、円滑な運動を行うために重要な働きをしています。

(注4) 登上線維：脳幹の延髄にある神経核（下オリーブ核）から、小脳皮質のプルキンエ細胞へ情報を伝える入力線維。大人では、ほとんどのプルキンエ細胞が、わずか1本の登上線維からシナプスを受けています。

(注5) スクリーニング：多くの候補分子から目的の分子を見つけること。

(注6) 代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1)：グルタミン酸は、脳神経系で働く興奮性の伝達物質であり、その受容体はイオン型と代謝型に分けられます。代謝型グルタミン酸受容体は、G タンパク質共役型受容体であり、細胞に様々なシグナルを伝えます。代謝型グルタミン酸受容体は8タイプ有り、その中の1型 (mGluR1) はシナプス刈り込みに関与することが示されています。また、代謝型グルタミン酸受容体は統合失調症をはじめとする精神疾患の治療薬の標的分子としても注目されています。

8. 添付資料：



図：本研究の成果のまとめ

Sema3A と Sema7A は逆行性シグナルとしてシナプス刈り込みに関与しており、Sema3A はシナプスを強化・維持する機能を持ち、Sema7A はシナプスを除去する機能を持つ。