

発達期のシナプス刈り込みを調節する分子を発見 ～前頭側頭型認知症の関連遺伝子グラニューリンの新たな機能の解明～

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／国際高等研究所 ニューロインテリジェンス国際研究機構（WPI-IRCIN） 副拠点長）
上阪 直史（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）

2. 発表のポイント：

- ◆生後発達期のマウスの小脳において、認知症関連遺伝子グラニューリンが不要な神経結合（シナプス）の除去を遅らせるとともに、必要なシナプスを強めることが明らかになりました。グラニューリンが老年期の脳だけでなく、発達期の脳においても重要な働きをしている点に、この発見の新規性があります。
- ◆グラニューリンのタンパク質であるプログラニューリンはシナプス後部の神経細胞であるプルキンエ細胞から放出され、シナプス前部の登上線維に存在する Sort1 受容体に作用して、シナプス刈り込みを調節することが明らかになりました。
- ◆プログラニューリンが発達期においてシナプスの要不要を選別するという、この分子の新たな機能の解明により、生後発達期の機能的神経回路形成のメカニズム解明に貢献することが期待されます。

3. 発表概要：

統合失調症や自閉スペクトラム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。生後間もない脳においてシナプスはいったん過剰に形成された後、環境や経験に依存して必要なシナプスは強められて残り、不要なシナプスは除去されます。この現象は「シナプス刈り込み」と呼ばれており、生後発達期の脳内で普遍的に起こる重要な現象であり、成熟した機能的神経回路を作るために不可欠な過程であると考えられています。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、とくに必要なシナプスが強められる仕組みはほとんど不明でした。

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、前頭側頭型認知症（注1）の関連遺伝子グラニューリン（注2）がシナプス刈り込みを調節することを発見しました。

研究グループは発達期のマウス小脳の登上線維（注3）とプルキンエ細胞（注4）との間のシナプスにみられるシナプス刈り込みに注目しました。シナプス後部のプルキンエ細胞から放出されたプログラニューリン分子が、シナプス前部の登上線維に存在する Sort1 受容体に、逆行性シグナル（注5）として働き、特定の登上線維シナプスを強くするとともに、不要なシナプスの除去を遅らせることを明らかにしました。グラニューリン遺伝子の変異は認知症の一種であるヒト前頭側頭型認知症で見られ、また血中内でのプログラニューリン濃度の減少がヒト自閉スペクトラム症で見られています。本研究の成果は生後発達期の機能的神経回路形成のメカニズム解明に貢献するとともに、前頭側頭型認知症や自閉スペクトラム症の病態解明につながることを期待されます。

本研究成果は、アメリカ東部標準時間2月1日 午前12時に Neuron 誌のウェブサイトに掲載されました。（<http://www.cell.com/neuron/home>）

本研究は、科学研究費補助金の助成を受けて行われました。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」および「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。

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、神経細胞同士が適切な相手と適切な数と強さの神経結合（シナプス）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では盛んにシナプスの形成が起こり、その密度は成熟動物の脳内よりもずっと高くなります。一般に、出生直後に形成されたシナプスは機能的に未熟であり、動物個体としても脳機能は未熟な状態にあります。成長にともない、必要なシナプスは残り、不要なシナプスは除去されて、機能的な成熟した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。例えば、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スペクトラム症の病因には、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、シナプス刈り込みには逆行性シグナルのはたらきが必須であると考えられており、発表者のグループはセマフォリン 7A や神経栄養因子 BDNF が逆行性シグナルとしてはたらき、不要なシナプスを除去することを明らかにしてきました。またセマフォリン 3A が逆行性シグナルとして不要なシナプスの除去を遅らせ、必要なシナプスを強めることを明らかにしてきました。しかし、登上線維シナプスの刈り込みにはセマフォリンや BDNF 以外の逆行性シグナル分子も関わると考えられ、その分子実体は不明でした。

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、ほぼ同じ強さの信号を伝える 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。生後発達の過程で、1 本の登上線維のみが強い信号をプルキンエ細胞に伝えられるようになり（“勝者”の登上線維）、これ以外の弱い信号を伝える登上線維（“敗者”の登上線維）は除去されて、成熟した動物のプルキンエ細胞は、1 本の勝者の登上線維からのみシナプスを受けようになります。

本研究グループはこれまでに発達期小脳の登上線維－プルキンエ細胞シナプスの刈り込みに関わる分子を培養標本により探索していました。その探索により前頭側頭型認知症の発症に関与すると考えられているプログラニューリンが見つかりました。生体内におけるプログラニューリンの働きを明らかにするために、プルキンエ細胞においてプログラニューリンを欠損するマウスを作製し、さまざまな発達時期において電気生理学的解析を行いました。その結果、プログラニューリンの発現を欠損させたプルキンエ細胞では生後 11 日目から 16 日目において不要な登上線維シナプスが過剰に刈り込まれることを見つけました。さらに必要な登上線維シナプスは野生型マウスの登上線維シナプスと比べ未熟なままでした。

つぎに、プログラニューリンがプルキンエ細胞から登上線維に直接働きかける逆行性シグナルであるかを調べるために、プログラニューリンの受容体の一つである Sort1 の発現を登上線維で抑えたマウスを作製し、シナプス刈り込みへの影響を調べました。その結果、登上線維にお

いて Sort1 の発現を抑えたマウスではシナプス刈り込みが過剰におこり、必要な登上線維シナプスが未熟であることを見出しました。さらに実験を進めた結果、プログラニュリンはシナプス後部のプルキンエ細胞からシナプス前部の登上線維に伝わる逆行性シグナル分子としてはたらくことを発見しました。

さらにプログラニュリンに似た機能を持つセマフォリン 3A とプログラニュリンの関係を調べた結果、プログラニュリンはセマフォリン 3A と独立してシナプス刈り込みを調節することを明らかにしました。

最後に成人のグラニュリン欠損マウスにおいて運動機能を調べた結果、野生型マウスと比べ、動量が少なく、異常な歩行パターンを示しました。

以上の結果から、発達期小脳の登上線維—プルキンエ細胞シナプスの刈り込みにおいて、プルキンエ細胞由来のプログラニュリンはセマフォリン 3A と独立して働き、逆行性シグナルとして登上線維の Sort1 に作用することで、不要な登上線維シナプスの刈り込みを遅らせ、必要な登上線維シナプスを強めると考えられます。

③社会的意義・今後の予定 など

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スペクトラム症の病因には、神経回路の発達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、ヒト自閉スペクトラム症では、プログラニュリンの減少が報告されています。またプログラニュリンの遺伝子であるグラニュリンの変異がヒト前頭側頭型認知症で報告されています。今後プログラニュ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、ヒトでの臨床的な検証と組み合わせることで、これらの精神疾患や認知症の病態の「グラニュリン」および「シナプス刈り込み」の視点からの解明につながることを期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Neuron*」 (2018年2月1日オンライン版)

論文タイトル：Retrograde Signaling from Progranulin to Sort1 Counteracts Synapse Elimination in the Developing Cerebellum

著者：Naofumi Uesaka, Manabu Abe, Kohtarou Konno, Maya Yamazaki, Kazuto Sakoori, Takaki Watanabe, Tzu-Huei Kao, Takayasu Mikuni, Masahiko Watanabe, Kenji Sakimura and Masanobu Kano

DOI 番号：10.1016/j.neuron.2018.01.018

アブストラクト URL：https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.018

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

<広報に関するお問い合わせ>

東京大学医学部総務係

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL : 03-5841-3303 FAX : 03-5841-8585

Email : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

<AMED についてのお問い合わせ>

日本医療研究開発機構 戦略推進部 脳と心の研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 22F

TEL : 03-6870-2222 FAX : 03-6870-2244

7. 用語解説：

(注1) 前頭側頭型認知症：性格の変化、コミュニケーション障害、行動異常に特徴づけられる症候群であり、大脳の前方部である前頭側頭葉が徐々に縮みます。大脳の後方部の障害がめだつアルツハイマー病とは異なる症候および病理学的特徴を示します。

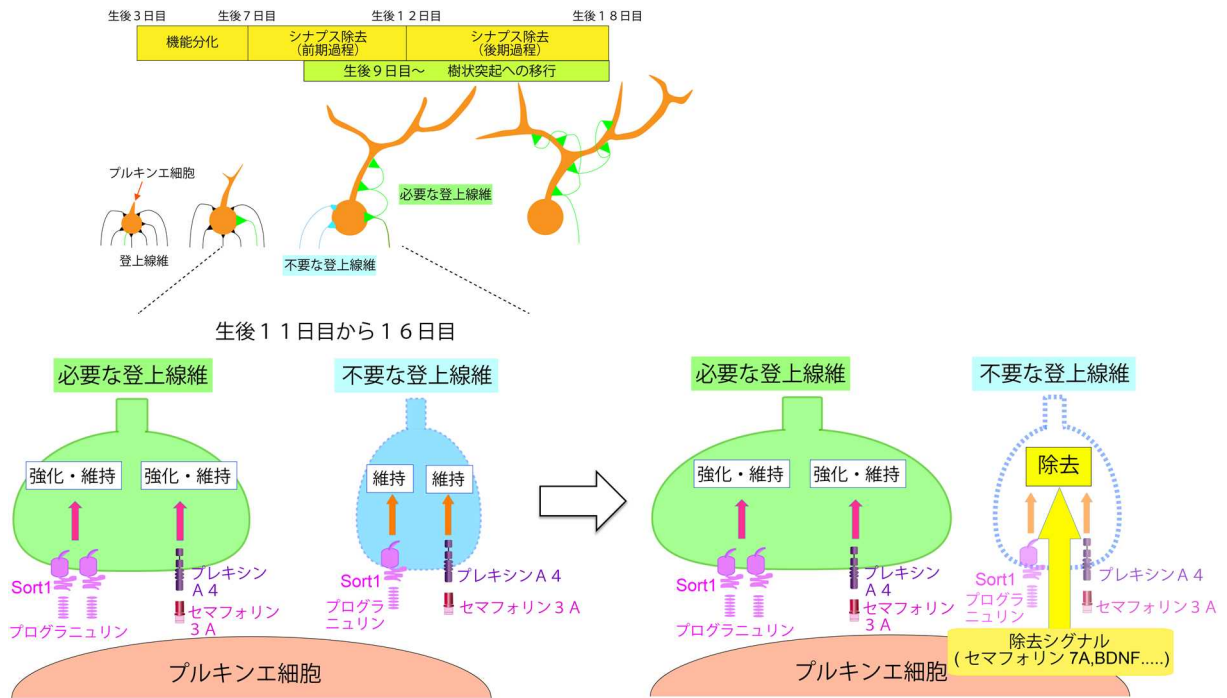
(注2) グラニューリン：グラニューリン遺伝子の変異が前頭側頭型認知症の原因の一つと考えられています。神経細胞の生存、成長やシナプス形成など、神経系の発達に役割を果たす液性蛋白質の一つで、老化において異常なシナプスの除去を阻止すると報告されています。

(注3) 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。成体では、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4) 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5) 逆行性シグナル：神経細胞間のシナプスは、神経伝達物質を含む小胞が集まっているシナプス前部と伝達物質の受容体が集まっているシナプス後部から成っています。シナプスでは、シナプス前部から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情報が伝えられます。このようなシナプス前部から後部への「順行性」のシナプス伝達に対して、シナプス後部から前部に向けて、逆向きに情報が伝えられることがあり、この現象を担う分子を「逆行性」シグナルと呼びます。

8. 添付資料：



本研究の成果のまとめ

(上) 登上線維シナプス刈り込みの過程。(下) シナプス刈り込みにおけるプログラニューリンの役割。マウスの生後11日目から16日目において、プルキンエ細胞のプログラニューリンは登上線維のSort1に結合し、不要な登上線維シナプスの除去を遅らせ、必要な登上線維シナプスを強める。この作用はセマフォリン3A-プレキシシンA4シグナルと独立に働く。維持されている不要なシナプスはセマフォリン7AやBDNFなどにより除去される。