

# 脳の神経ネットワーク形成のメカニズムを解明

東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻 分子神経生物学

教授 三品 昌美

助教 植村 健

2010年5月28日

## 概要：

脳の高次機能は膨大な数の神経細胞ネットワークに基づくと考えられています。今回、我々は脳における神経細胞と神経細胞とのシナプス結合が形成される分子メカニズムを世界ではじめて解明しました。

## 詳細内容：

高等動物の多様な脳高次機能は、1,000億もの神経細胞が形成する膨大な数の神経ネットワークに基づくと考えられています。神経細胞と神経細胞のシナプス結合の形成は、脳の形成や発達の最も重要な段階です。また、神経細胞と神経細胞の連結部であるシナプス（注1）は、神経細胞同士が情報を伝達する場であり、シナプス伝達の可塑的変化が記憶・学習の基盤となっています。また、精神遅滞、自閉症、統合失調症などの精神疾患は脳のシナプス形成の不全をはじめとする脳の発達障害が関係していると考えられています。したがって、脳のシナプス形成の機構解明は、脳科学の主要課題の一つであり、多くの研究が積み重ねられてきました。その結果、脳のシナプス伝達を担うグルタミン酸受容体やイオンチャネルに加えシナプス結合部を形成する PSD 蛋白質やシグナル分子が解明され、神経突起の伸長を制御する因子も明らかにされてきました。また、培養神経細胞でシナプス形成を誘導する細胞接着因子も発見されましたが、これらの分子を欠損させたマウスの脳ではシナプスが正常に形成されていました。このため、脳において神経細胞と神経細胞のシナプス結合がどのような機構で形成されるのかは依然として謎のままです。

我々は、NMDA 型グルタミン酸受容体の実体を解明する過程で、新たなタイプのグルタミン酸受容体の存在を発見し、GluR $\delta$  と命名しました(1991年)。さらに、遺伝子欠損マウスの解析から GluR $\delta$ 2 が小脳プルキニエ細胞（注2）と顆粒細胞とのシナプス結合の形成に必須であることを見いだしました(1995年)。その後、GluR $\delta$ 2 が小脳シナプスの形成を制御するメカニズムの解明に取り組み、今回、シナプス後部のグルタミン酸受容体 GluR $\delta$ 2（注3）

がシナプス前部のニューレキシン（注5）と結合することにより、小脳シナプスの形成を引き起こすことを発見しました。グルタミン酸受容体 GluR $\delta$ 2 とニューレキシンは分泌蛋白質 Cbln1（注6）を介して連結することも明らかにし、三者複合体によるシナプス後部とシナプス前部との接着という新たなシナプス制御様式であることも明らかにしました（添付図参照）。

シナプスは脳神経回路網の要であり、脳の情報伝達や可塑性を担い、脳の高次機能の基盤となっています。脳の形成発達と機能の鍵を握るシナプスの形成機構が小脳において分子レベルで解明されたことにより、脳のシナプス形成のメカニズム解明が一気に進むことが期待され、脳科学における画期的な発見と考えられます。実際、ニューレキシンのファミリーは大脳にも広く分布しており、グルタミン酸受容体 GluR $\delta$ 2 の兄弟である GluR $\delta$ 1 も分泌蛋白質 Cbln1 の仲間も大脳に発現することが知られており、三者複合体によるシナプス後部とシナプス前部との接着という新たなシナプス制御様式が大脳にも見いだされることが十分に予想されます。シナプス形成の分子機構が解明されたことにより、シナプス形成分子を標的にした創薬が可能になると考えられ、記憶・学習や脳の高次機能の障害を克服する可能性が生まれることが期待されます。実際、ニューレキシンのファミリーは自閉症や統合失調症に関与することが、グルタミン酸受容体 GluR $\delta$ 1 は統合失調症に関与することが示唆されています。

発表雑誌 : Cell オンライン版 (Advance Online Publication)

日本時間 5月28日 (金) 午前1時に掲載

#### 用語解説 :

(注1) シナプス : 神経細胞間で情報伝達を行う部位。情報を送る側の神経細胞からは、グルタミン酸などの神経伝達物質が放出され、それが受け手の神経細胞上の受容体と結合することにより、情報が伝わる。

(注2) 小脳プルキニエ細胞 : 小脳皮質内で唯一信号出力を担う神経細胞で運動の制御や運動学習に中心的役割を担っている。

(注3) グルタミン酸受容体 GluR $\delta$ 2 : 我々が発見したグルタミン酸受容体ファミリーの一員である。脳の中で小脳プルキニエ細胞にのみ発現している。プルキニエ細胞の中では、平行線維（注4）シナプスのシナプス後部にのみ存在している。我々は遺伝子ノックアウトマウスの解析から、小脳においてシナプス形成に重要な役割を担うことを明らかにしていた。

(注4) 平行線維:小脳顆粒細胞の軸索でプルキニエ細胞の遠位樹状突起のスパインにシナプスを形成し、プルキニエ細胞に情報を伝えている。

(注5) ニューレキシン:米国の Südhof 教授らにより発見されたシナプス前終末に存在する細胞接着分子で、ニューロリジンというシナプス後部の細胞接着分子と結合することが知られていた。統合失調症、自閉症等の精神疾患への関与が示唆されている。

(注6) Cbln1:米国の Morgan 教授らにより発見された小脳顆粒細胞から分泌される C1q/TNF スーパーファミリーに属するタンパク質。

#### 11. 添付資料:

