

神経の活動が前初期遺伝子 *Arc* を介してシナプス刈り込みを促進する

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：

- ◆成果：生後発達期の脳において、不要な神経結合（シナプス）の除去（シナプス刈り込み）に、前初期遺伝子（注1）*Arc*が必要なことを明らかにしました。
- ◆新規性：神経細胞の活動によって、神経細胞内にカルシウムが流入し、前初期遺伝子 *Arc* の発現が誘導されることを明らかにしました。さらに、この誘導された *Arc* 分子によって過剰なシナプスが刈り込まれ、生後発達期のシナプス刈り込みが完成することを明らかにしました。
- ◆社会的意義／将来の展望：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。本研究は、統合失調症や自閉症の病態を解明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淘汰されて、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。シナプス刈り込みに神経の活動が必須であることは示されてきましたが、詳細な分子メカニズムは不明でありました。

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三國貴康特任研究員と狩野方伸教授らは、発達期の小脳において、シナプス刈り込みに前初期遺伝子 *Arc* が必要なことを明らかにしました。研究グループはまず、マウスの小脳のプルキンエ細胞（注2）の神経活動を上昇させると、登上線維（注3）シナプスの刈り込みが促進されることを示しました。そのうえで、プルキンエ細胞内へのカルシウム流入とそれに引き続く *Arc* 遺伝子の発現誘導がシナプス刈り込みを促進していることを明らかにしました。さらに、誘導された *Arc* 分子が、プルキンエ細胞の細胞体にある過剰なシナプスを除去することにより、シナプス刈り込みを完成させることを明らかにしました。

脆弱X症候群や結節系硬化症といった発達障害をきたす幾つかの症候群の疾患モデルマウスの脳では、*Arc* の発現異常があることが最近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病態を「シナプス刈り込み」の視点から解明するための新たなアプローチを提供するものであります。

本研究成果は、2013年6月19日に科学雑誌「Neuron」のオンライン版で公開されます。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、また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、神経細胞の電気的活動が必須であることが知られていました。しかし、神経活動によってどのような分子メカニズムが働いてシナプス刈り込みが起こるかは、わかっていませんでした。

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の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。個々のプルキンエ細胞から電流を記録し、登上線維を1本ずつ別々に電気刺激して引き起こされる電流応答（シナプス電流）を測定することによって、プルキンエ細胞に、どの程度の強さの登上線維が、何本結合しているかを調べました。

研究グループはまず、プルキンエ細胞の神経活動とシナプス刈り込みの関係を調べるために、プルキンエ細胞にウイルスベクターを用いてチャンネルロドプシン-2（注4）という青色光により開くチャンネルを発現させ、2日間にわたって青色光刺激を行って、プルキンエ細胞の神経活動を上昇させました。すると、神経活動を上昇させたプルキンエ細胞では、シナプス刈り込みが促進されていました。次に、ウイルスベクターを用いて、電位依存性カルシウムチャンネル（注5）あるいは前初期遺伝子 *Arc* の発現を抑えたうえでプルキンエ細胞の神経活動を上昇させたところ、シナプス刈り込みの促進は見られなくなりました。*Arc* 遺伝子の発現を抑えたプルキンエ細胞では、生後11日目まではシナプス刈り込み過程に異常は認められませんが、その後の過程でシナプス刈り込みに異常が認められました。このシナプス刈り込みの異常を顕微鏡で形態学的に調べたところ、除去されるべき細胞体周辺のシナプスが残存していることがわかりました。以上から、プルキンエ細胞の神経活動上昇により電位依存性カルシウムチャンネルからカルシウムが流入し、引き続いておこる *Arc* の発現誘導によってシナプス刈り込みが促進されることが示されました。また、*Arc* はプルキンエ細胞の細胞体周辺の過剰なシナプスを除去するシナプス刈り込みの最終段階に必要であり、シナプス刈り込みを完成させる役割を果たすことが明らかになりました（添付資料参照）。

③社会的意義・今後の予定 など

シナプスの刈り込みは正常な脳の発達に重要です。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いて、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。一方、発達障害をきたす幾つかの症候群の疾患モデルマウスの脳では、*Arc* の発現異常があることが最近相次いで報告されています。これらの疾患モデルマウスにおいて、どの脳部位にどのようなシナプス刈り込みの異常があるかを調べ、さらに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「*Arc*」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：「Neuron」（2013年6月19日オンライン版）

論文タイトル：Arc/Arg3.1 is a postsynaptic mediator of activity-dependent synapse elimination in the developing cerebellum

著者：Takayasu Mikuni, Naofumi Uesaka, Hiroyuki Okuno, Hirokazu Hirai, Karl Deisseroth, Haruhiko Bito, 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 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

<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) 前初期遺伝子：細胞が種々の刺激を受けると一過性に誘導される遺伝子があり、その中でも極めて早期に誘導される遺伝子群を前初期遺伝子 (immediate early gene) と呼びます。

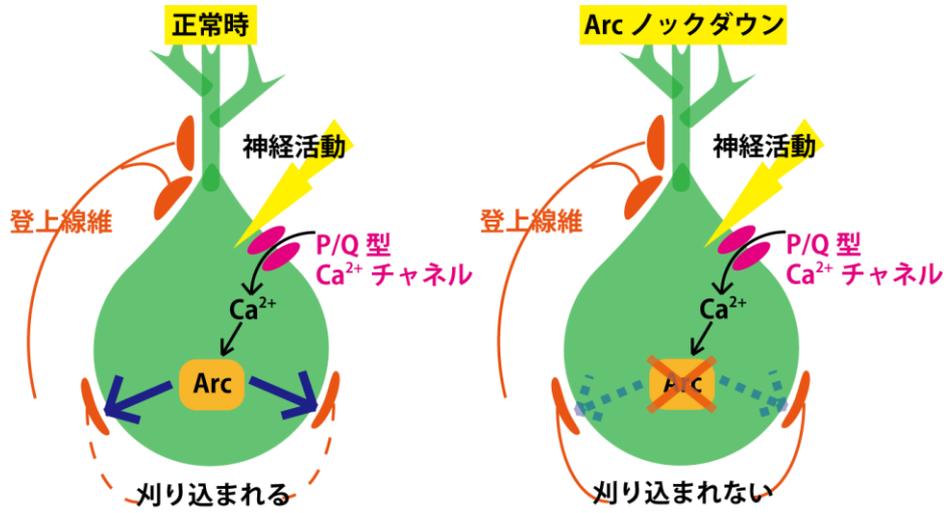
(注2) プルキンエ細胞：小脳皮質に存在する大型の神経細胞で、小脳皮質の信号を、小脳核を介して大脳、脳幹、脊髄に送り、円滑な運動を行うために重要な働きをしています。

(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。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4) チャネルロドプシン-2：緑藻類から単離された光駆動性の陽イオンチャネル。青色光を吸収すると陽イオンを通すという性質をもつため、神経細胞に発現させ青色光を照射すると脱分極が生じ神経細胞は興奮します。神経細胞を非常に高い時間分解能および空間分解能で興奮させることのできる有用なツールとして、利用されています。

(注5) 電圧依存性カルシウムチャネル：細胞膜に存在するカルシウムの通り道となる蛋白質の1種。神経細胞が活動していない時には、カルシウムの通り道のゲートは閉じていますが、強く活動した際に、ゲートが開き、カルシウムが神経細胞の中に流れ込みます。

8. 添付資料：



本研究の成果のまとめ

Arc は P/Q 型 Ca²⁺ チャンネルを介して流入した Ca²⁺ によって誘導され、プルキンエ細胞の細胞体にある登上線維シナプスの刈り込みを促進する。