

末梢神経の発達における新たな仕組みの解明 ～髄鞘形成におけるカルシウムシグナルの重要性が明らかに～

1. 発表者：

飯野 正光（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子薬理学分野 教授）

稲生 大輔（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子薬理学分野 特任
助教）

相良 洋（東京大学医科学研究所附属疾患プロテオミクスラボラトリー 助教）

鈴木 純二（東京大学大学院医学系研究科 博士課程4年）

金丸 和典（東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻 細胞分子薬理学分野 助教）

大久保 洋平（東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子薬理学分野 講師）

2. 発表のポイント：

- ◆感覚や運動の高速な情報伝達に重要な役割を果たす末梢神経の髄鞘形成における新たな仕組みを解明しました。
- ◆髄鞘形成には細胞内のエネルギー産生が重要な要素の一つとして考えられてきましたが、今回その詳細な機構として細胞内のカルシウムイオン濃度の上昇（カルシウムシグナル）の関与が明らかになりました。
- ◆本研究成果は、髄鞘の異常を伴う病気のメカニズムの解明や創薬に貢献することが期待できます。

3. 発表概要：

私達の身体の中で、感覚や運動の情報処理は末梢神経による高速な電気信号の伝達により達成されています。この高速な情報伝達に重要な役割を果たしているのが、末梢神経の軸索（注1）の周りに形成される髄鞘と呼ばれる被覆です。末梢神経における髄鞘はシュワン細胞（注2）と呼ばれる細胞が軸索の周りを何重にも取り巻くことで形成されますが、この過程では多量のエネルギーを必要とすることが知られています。しかしながら、髄鞘形成を駆動するためのエネルギー産生がシュワン細胞においてどのように制御されているかは不明でした。

今回、東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子薬理学分野の飯野正光 教授らの研究グループは、髄鞘形成において、シュワン細胞における細胞内カルシウムイオン濃度の上昇（カルシウムシグナル）が髄鞘形成におけるエネルギー産生において重要な役割を果たしていることを発見しました。シュワン細胞は、電気活動を行なっている軸索からプリン作動性シグナル（注3）を受け取った後に、カルシウムシグナルをミトコンドリアの中へ伝えることでエネルギーの産生を促進し、髄鞘形成を駆動していることが実験結果から明らかになりました。

髄鞘の異常はさまざまな病気との関連が報告されていますが、その原因にはまだ不明な点が多いのが現状です。今回の知見は、病気のメカニズムの解明や創薬に貢献することが期待

されます。本研究成果は、2015年9月10日に米国科学雑誌『Cell Reports』のオンライン版に掲載されます。

4. 発表内容：

【研究の背景】

私達の身体の中には末梢神経がはりめぐらされており、脳とさまざまな組織の間で電気信号を介して情報を送っています。特に感覚や運動の機能を制御している神経の軸索における信号の速度はとても速く、最大で秒速120メートルもの速さに達します。この高速な情報伝達の要となっているのが、軸索の周囲にシュワン細胞により形成された髄鞘と呼ばれる被覆です。髄鞘が形成された軸索では、隣り合った髄鞘の隙間のみで電気信号が発生するようになり、跳躍伝導という特殊な様式で電気信号が伝播していきます（図1上）。もし、髄鞘がうまく形成されないと、軸索は電気信号をうまく伝導できなくなり（図1下）、感覚や運動機能が低下するような病気に陥ってしまいます。しかしながら、髄鞘がどのようにして形成されているかは不明な点が多く、その解明は重要な研究課題となっています。

【研究内容】

髄鞘は多量のたんぱく質と脂質から構成されているため、その形成には多量のエネルギーが必要であると考えられてきました。しかしながら、髄鞘形成を駆動するためのエネルギー産生がシュワン細胞においてどのように制御されているかは謎に包まれていました。そこで飯野教授らの研究グループはまず、シュワン細胞のエネルギー産生を促進するシグナル経路を探索しました。するとシュワン細胞のプリン作動性シグナルを刺激すると、エネルギー産生が促進することが分かりました。この過程における細胞内での詳細な機構を調べたところ、プリン作動性シグナルの刺激に続いて起こるカルシウムシグナルが鍵となっており、特にカルシウムシグナルが細胞質（注4）からミトコンドリア（注5）の中へと伝わることでエネルギー産生が促進されていることが分かりました。

続いて、シュワン細胞のプリン作動性シグナルが生体内においてどのように制御されているかを調べました。研究グループは、微小透析探針（注6）をラットの坐骨神経に挿入し、プリン作動性シグナルの活性分子の定量を行なったところ、坐骨神経を刺激中に細胞外のATP（注7）の濃度が上昇することが分かりました。そこで、顕微鏡を用いてカルシウムシグナルを測定したところ、坐骨神経を刺激中にシュワン細胞の細胞質とミトコンドリアにおいてカルシウムシグナルが検出されました。すなわち、軸索が活動するとプリン作動性シグナルの活性分子であるATPが放出され、これがシュワン細胞に作用するとカルシウムシグナルを引き起こし、ミトコンドリアによるエネルギー産生促進につながるということが明らかになりました（図2）。

最後に上記で明らかになったシグナル機構が、髄鞘形成に及ぼす効果を調べました。生きたラットのシュワン細胞において(1)ATPの受容体の機能を阻害、(2)細胞質のカルシウムシグナルを阻害、(3)ミトコンドリアのカルシウムシグナルを阻害という3つの操作を遺伝子操作によりそれぞれ行ないました。すると、すべての操作によって髄鞘形成が抑制されま

した。この結果は、今回発見したシュワン細胞におけるエネルギー産生促進シグナルであるカルシウムシグナルが髄鞘形成に重要な役割を果たしていることを示しています。

【展望】

末梢神経の伝導に異常が起これると、感覚や運動機能が低下し、生活に大きな支障をきたします。しかしながらその原因は不明な点が多く、治療法も確立していないのが現状です。このようなことから、今回の成果は、病気のメカニズムの解明や新たな創薬ターゲットの発見に貢献することが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Cell Reports（2015年9月10日オンライン版）

論文タイトル：Neuronal Regulation of Schwann Cell Mitochondrial Ca^{2+} Signaling during Myelination

著者：Daisuke Ino, Hitoshi Sagara, Junji Suzuki, Kazunori Kanemaru, Yohei Okubo, Masamitsu Iino*

DOI 番号：10.1016/j.celrep.2015.08.039

6. 問い合わせ先：

飯野 正光（いいの まさみつ）

東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 細胞分子薬理学分野 教授

Tel: 03-5841-3414 Fax: 03-5841-3390

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

7. 用語解説：

- (注1) 軸索：神経細胞から伸びた突起で、別の神経細胞や組織に向けて電気信号を送るためのケーブルとしての役割を持つ。
- (注2) シュワン細胞：19世紀ドイツの生物学者 テオドール・シュワンにより発見された細胞。神経細胞を支持する役目を持つグリア細胞の一種で、主に髄鞘を形成する役割を持つ。
- (注3) プリン作動性シグナル：細胞外に存在するプリン骨格を持った活性分子が細胞膜に存在する受容体に作用することで活性化されるシグナル。
- (注4) 細胞質：細胞において、細胞膜により囲まれた空間のうち小器官を除いた部分。
- (注5) ミトコンドリア：細胞の種々の活動に必須なエネルギーを産生する細胞内小器官。
- (注6) 微小透析探針：先端に透析膜がついた針状の測定器。細胞外の生体活性物質の定量に広く用いられている。
- (注7) ATP：アデノシン三リン酸。プリン作動性シグナルの活性物質の一つ。

8. 添付資料：

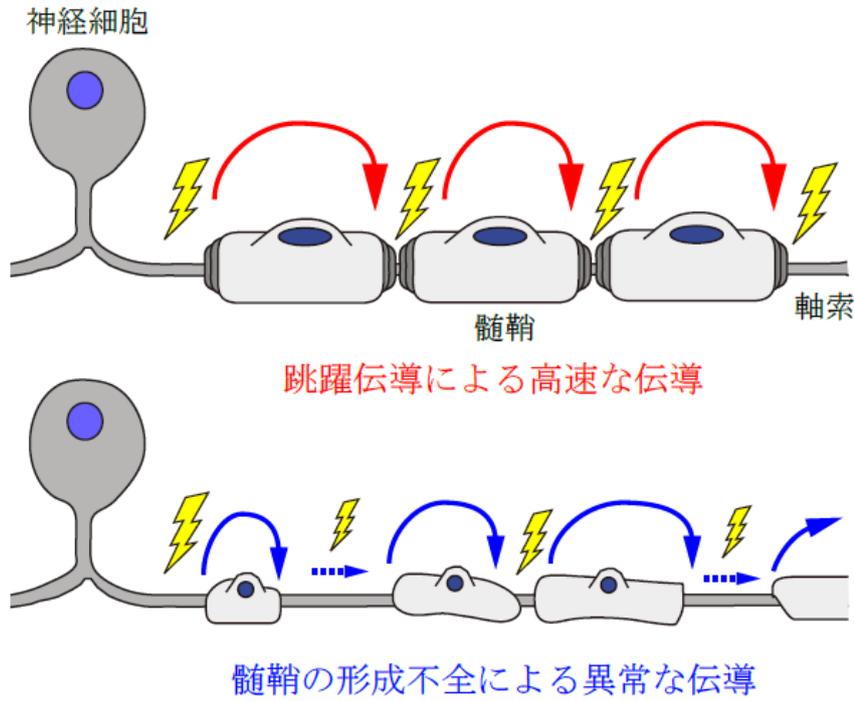


図1 髓鞘の形成による末梢神経の高速な伝導

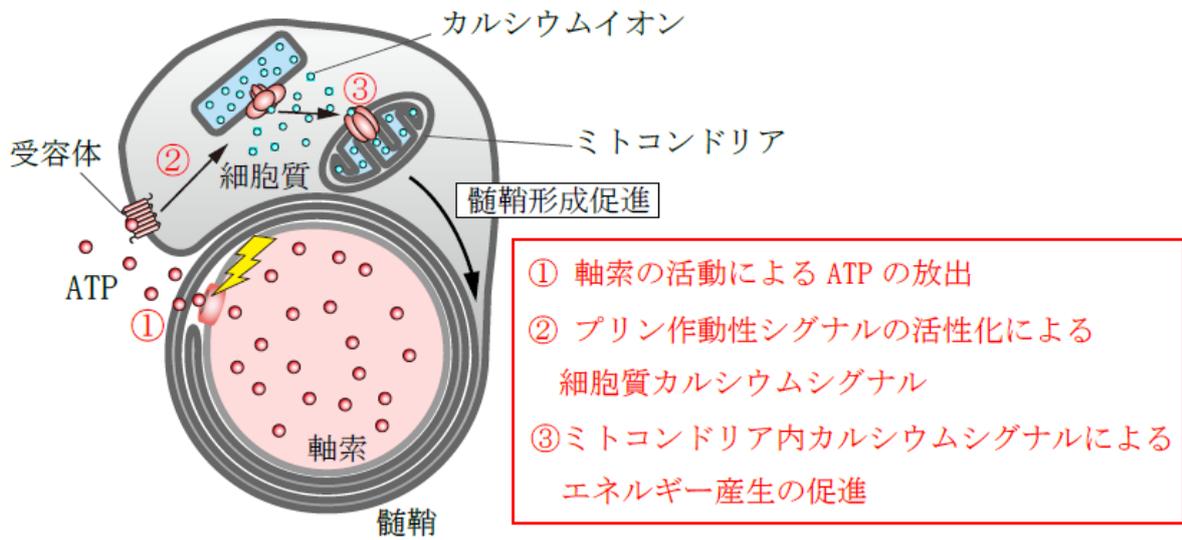


図2 髓鞘形成におけるカルシウムシグナルの概要