

神経突起の形状を整える巧みなメカニズムの解明 ～生後の記憶、学習、神経疾患の鍵を握っていたタンパク質（KIF2A）～

1. 発表者：

本間 典子（研究当時：東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 講師）
周 如賛（研究当時：東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 特別研究員）
Muhammad Imran Naseer（王立アブダラ大学 先端ゲノム医科学センター 准教授）
Adeel Gulzar Chaudhary（王立アブダラ大学 先端ゲノム医科学センター 教授）
Mohammed Al-Qahtani（王立アブダラ大学 先端ゲノム医科学センターユニットディレクター）
廣川 信隆（東京大学大学院医学系研究科 特任教授、王立アブダラ大学 先端ゲノム医科学センター 教授）

2. 発表のポイント：

◆ほ乳類が持つタンパク質 KIF2A（注1）は、従来、細胞骨格の1つである微小管（注2）に働きかけることによって、神経細胞の分裂・移動・突起の分岐に関わると考えられていましたが、今回、マウスを使った実験で、KIF2Aが、生後の脳では特に海馬（注3）の「歯状回顆粒細胞（注4）」に多く存在し、神経突起の長さや形状を巧みに調整することで、精密な神経回路の形成と維持に重要な働きをしていることが明らかになりました。

◆ヒトの海馬では、歯状回の顆粒細胞のみが、一生を通じて作り続けられており、新生した細胞の突起形成や神経回路の精緻な再構成が、記憶に特に重要と考えられていることから KIF2A は、記憶や学習の要となる過程に深く関わっていることが示唆されました。

◆人為的に KIF2 が作られないようにしたマウスでは、神経突起が無秩序に作られ、重篤な側頭葉てんかん（注5）の症状が起きます。そのため今回の発見は神経系疾患の病態解明・創薬にも応用できる可能性があります。

3. 発表概要：

東京大学大学院 医学系研究科の廣川 信隆 特任教授と本間 典子 講師らの研究グループは、サウジアラビアの王立アブダラ大学 先端ゲノム医科学センターのイムラン ナジール准教授、アディール チャウダリー教授、モハマンド アルカタニ教授との共同研究によって、マウスの生後の海馬（注3）において、歯状回顆粒細胞（注4）に特に多く存在する KIF2A（注1）が、細胞骨格である微小管（注2）に働きかけて神経突起の長さと形状を巧みに調節することによって、その突起が将来軸索と樹状突起のどちらになるかを決定づけ、さらには精緻な神経回路の形成と維持に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

KIF2Aは、細胞内骨格の1つである微小管を端から解体して脱重合させることで、その長さを調節するタンパク質です。KIF2Aは、哺乳類胎児の脳に多く存在し、胎児の神経系が発達する時に、神経細胞の軸索（注6）の伸長を抑制し、神経細胞の移動や伸び縮みに重要な働きをすることが知られていました。このKIF2Aは、近年のマウスを使った他の研究で、神経細胞の新生が生後も長く続くとされる海馬や嗅球（注8）で多く見られることから、生後の脳の成長や機能に重要な役割を果たしていると考えられており、さらには、大脳皮質形成異常（注7）をもつ一部のヒト乳児において、KIF2Aの遺伝子に異常がみつかったことから、大脳皮質の発

達にも関わりがあると注目を集めていました。しかし、既存のKIF2A欠損マウスは、生後1日で死んでしまうため、生後の機能解析ができずにいました。

そこで今回、研究グループは、タモキシフェン（注9）という薬剤を投与すると好きなタイミングでKIF2Aを欠損させられる「条件付きKIF2A欠損マウス」を作成し、生後のいくつかの時期にKIF2Aを欠損させました。その結果、幼若期にKIF2Aを欠損させたマウスは、過活動やてんかん発作を起こして多くが死亡しました。KIF2Aが海馬の中でも特に「歯状回顆粒細胞」に多く存在したことから、歯状回に注目して解析を進めたところ、KIF2Aは、歯状回顆粒細胞の突起が適正な長さになると、その伸長を抑制することで、軸索を軸索として、樹状突起（注10）を樹状突起として成長させることを明らかにしました。また、条件付きKIF2A欠損マウスの歯状回には、異常な神経回路ができている海馬全体が興奮しやすくなっていたことから、歯状回顆粒細胞の神経突起が正常な長さに伸長して適正な軸索や樹状突起に成長することは、正確な神経回路の形成と維持・再編に重要であることが示唆されました。

ヒトの海馬では、歯状回の顆粒細胞のみが、一生を通じて作り続けられており、新生した細胞の突起形成や神経回路の精緻な再構成が、記憶に特に重要と考えられていることから、KIF2Aは、記憶や学習の要となる過程に深く関わっていることが示唆されました。また、KIF2Aのさらなる機能の研究は、神経系疾患の病態解明・創薬にも応用できる可能性があります。

本研究は文部科学省科研費（JP18002013,JP23000013,JP16H06372）、およびの王立アブダラ大学の科学技術革命戦略プラン内戦略技術プロジェクト（12-BIO3059-03）と学部長裁量科学研究費（DSR: 1-6-1432/HiCi）の支援により得られました。また日本時間2月14日（水）午前2時に「eLife」に掲載されました。

4. 発表内容：

私たちの神経系は、幼少期にたくさんの神経細胞が増殖し、突起を出しあって複雑な神経ネットワークを作っています。大人になっていくにつれて、脳や脊髄の神経細胞の増殖はほとんどなくなり、神経突起の新生や伸び縮みによって神経ネットワークの再構成がなされていると考えられています。しかし、脳のある部分の神経細胞は、一生増殖を続け、新たな神経突起も伸ばし、すでに出来上がっている神経ネットワークの中に絶妙に入り込んでいきます。

その代表的な部位が、記憶学習の中枢と言われる海馬です。海馬は、私たちの脳の側頭葉の内部にあり、CA領域にある円錐型の錐体細胞や、歯状回領域にある球状の顆粒細胞などの神経細胞が綺麗な層をなし、それぞれ軸索や樹状突起を適正に伸ばして複雑な神経ネットワークを作り上げています（図1）。この中で、生涯増殖を続けるのが歯状回顆粒細胞です。顆粒細胞の軸索は、苔状束と呼ばれる束となって歯状回門から透明層を通過してCA3領域にいたって錐体細胞とネットワークを作り、樹状突起は分子層に広く伸展して、他の脳の領域からきた電気信号を受け取っています（図1）。この整然と形作られた神経ネットワークに、新たに作られた顆粒細胞の神経突起たちがエラーなく組み込まれていくようコントロールされるしくみの解明には、まだまだ研究が必要な段階です。

一方、私たちの体を作っている細胞の骨格として働くタンパク質群に微小管があります。微小管の伸び縮みは神経細胞の突起形成の要となる生命現象で、ダイナミックに調節されています（図2）。その中で、微小管を短くする反応の担い手にKIF2Aというタンパク質があります。微小管は、チューブリンという小さなタンパク質が集まってチューブ状になったものですが、KIF2Aは、微小管の端に結合して、チューブリンを端から離脱させることによって長さを短くしています（図2）。この反応を微小管の脱重合といいます。KIF2Aは、この微小管の脱重合をコントロールすることで、マウスの胎児の脳において、神経細胞の増殖、細胞の移動、神

経突起の形成や枝分かれ、などに重要な働きをしていることが明らかになっていました。さらに、2016年には、大脳皮質形成異常を呈するヒトの乳児の KIF2A 遺伝子に、遺伝子配列異常が報告され、大脳皮質における KIF2A の機能解析研究が注目されはじめました。

しかし、KIF2A は、生後の脳にも多く存在し、特に、一生涯神経細胞の増殖が続く海馬や嗅球で存在し続けるのです。それにも関わらず、KIF2A を欠損させたマウスは生後 1 日以内に死んでしまうため、生後の脳における KIF2A の機能を研究しようにも、なかなか進みませんでした。

そこで今回の研究では、あらかじめマウスに、Cre リコンビナーゼという酵素が存在した時だけ KIF2A が欠損する遺伝子と、タモキシフェンという薬剤が存在すると Cre リコンビナーゼを作り出す遺伝子を入れておき、研究者が必要なタイミングでタモキシフェンを注射すると、KIF2A が欠損するようなマウスを作成しました。このマウスに、KIF2A が脳で最も多い生後 3 週目から 1 週間、タモキシフェンを投与したところ、確かに KIF2A はマウスの脳で欠損しました。この 3 週目 KIF2A 欠損マウスは、次第に落ち着きを無くして過活動になり、体重が減り、重篤なてんかん発作も起こすようになり、生後 7 週目までに全て死亡しました。脳波を調べると、海馬にてんかんの発火点を持つ発作（＝側頭葉てんかん）が多く見られ、海馬をスライスして観察しても、側頭葉てんかんが起こっている証拠が観察されました。

では、海馬の中で、KIF2A はどこに存在しているのでしょうか。調べたところ、KIF2A は、歯状回顆粒細胞の軸索に特に多く存在していました。歯状回顆粒細胞の軸索は、海馬が異常に発火すると異常発芽して再帰性回路を作るので、側頭葉てんかんに深い関わりがあることが知られています。逆に、歯状回顆粒細胞の軸索が異常発芽すると、異常な回路が形成しててんかんが起こる可能性も示唆されています。そこで今回の研究では、KIF2A の欠損により、歯状回顆粒細胞の軸索が異常発芽して再帰性回路を作った結果てんかんが起こったと仮説を立てて検証を進めました。その結果、確かに KIF2A を欠損させると、生体内の海馬の中で、歯状回顆粒細胞の軸索は異常発芽し、歯状回全体に突起を伸展させていました（図 3）。しかも、その範囲は、通常の側頭葉てんかん後に見られる異常な軸索伸展範囲よりもはるかに広がったのです（図 4）。さらなる解析で、増殖して間もない若い顆粒細胞から KIF2A がなくなると、異常な小さな神経突起が細胞から出てくると、逆に成熟した顆粒細胞から KIF2A がなくなると、既存の軸索から異常な側枝が出るだけでなく、既存の樹状突起の形態も変化していました。

最後に、てんかん発作による異常発芽の影響をなくすために、単離した歯状回顆粒細胞を培養したところ、KIF2A の欠損した顆粒細胞は、培養 1 日目は野生型の細胞と同じように、軸索や樹状突起様の神経突起を形成したのですが、培養 2 日目以降になると、それらの全ての突起が、長さのコントロールを失って伸展し続け、長くなった樹状突起様の神経突起は、軸索の特徴を持ちはじめたのです。そして、培養 5 日目には、多数の長い軸索と少数の樹状突起を持った異常な細胞へと成熟していきました。

以上のことから、KIF2A は、生後の海馬において、一生涯増殖し続ける歯状回顆粒細胞に存在し続け、その軸索や樹状突起の長さを適正に保つことで、海馬の神経ネットワークを守る機能を持つことが示唆されました。本研究により、新たに作られた顆粒細胞の神経突起がエラーなく組み込まれていくコントロールシステムの一端が解明され、記憶・学習異常や側頭葉てんかん発作前後の歯状回顆粒細胞の異常発芽をコントロールする臨床研究につながる事が期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*eLife*」 (2018年2月13日 7巻 e30395頁)

論文タイトル：KIF2A regulates the development of dentate granule cells and postnatal hippocampal wiring.

著者：Noriko Homma, Ruyun Zhou, Muhammad Imran Naseer, Adeel G. Chaudhary, Mohammed H. Al-Qahtani, and Nobutaka Hirokawa*

DOI 番号：https://doi.org/10.7554/eLife.30935

アブストラクト URL：https://elifesciences.org/articles/30935,

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 分子細胞生物学専攻 細胞生物学・解剖学教室

Tel: 03-5841-3336

特任教授 廣川 信隆 (ひろかわ のぶたか)

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

客員研究員 本間 典子 (ほんま のりこ)

Email : homma2-tky@umin.net

<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

7. 用語解説：

(注1) KIF2A：キネシンスーパーファミリーのサブファミリーKIF2のうちのひとつ。KIF2ファミリーに属するタンパク質は微小管の末端からチューブリンを離脱させる活性（脱重合能）をもつ。

(注2) 微小管：チューブリンというタンパク質がチューブ状に集まった細胞内骨格タンパク質。微小管は、細胞の状態に合わせてチューブリンをさらに集合させたり、離脱させたりしてチューブの長さをダイナミックに変化させる。

(注3) 海馬：ヒトでは側頭葉内部にあり、タツノオトシゴ（海馬）に似た形をもつ。記憶・学習の中枢と呼ばれ、神経系では珍しく、成人でも神経細胞の増殖が続けられ、新たな神経回路が生まれては消えていく。

(注4) 歯状回顆粒細胞：歯状回は海馬の先端部で、成人でも細胞の増殖を続ける顆粒細胞が層をなして多数存在する。顆粒細胞の軸索は苔状線維と呼ばれる束をなして海馬内を走り、記憶学習に重要な神経回路の一端をなす。顆粒細胞の異常な移動や異常な突起形成が起こるとてんかん発作が起こりやすくなる。

(注5) 側頭葉てんかん：てんかんの発火点が側頭葉の内部（主に海馬）にもつ部分てんかん。側頭葉てんかんを起こすと、海馬硬化が見られ、錐体細胞死や顆粒細胞肥大がみられます。

(注6) 軸索：神経細胞の突起の1つ。通常1本で長く、枝は少ない。神経細胞体で発生した電気信号を神経終末に向けて伝導する電線の働きを持つ。

(注7) 大脳皮質形成異常：胎児の脳が形作られる段階で何らかの異常が生じ、生まれてくる子供の大脳皮質に奇形が生じる障害。原因はまだ特定されておらず、多くの患者がてんかん症状を呈する。

(注8) 嗅球：ヒトでは前頭葉の下に存在する小さな部位で、鼻腔で感じた匂いの情報を嗅神経から受け、その情報を、匂いの中樞である嗅皮質に送る。マウスなどのげっ歯類においては、それに比べると脳の中で比較的大きな割合を占めており、脳の前方に突き出た構造となっている。

(注9) タモキシフェン：女性ホルモンのエストロゲンに形が似ている化学物質。あらかじめ実験動物の細胞内に、タモキシフェンが結合すると **Cre recombinase** という酵素を作る遺伝子と、**Cre recombinase** によって切断される **loxP** という遺伝子配列を2つ以上持った遺伝子を組み込んでおくと、その動物にタモキシフェンを打ったときのみ、この酵素が作られることになる。作られた **Cre recombinase** は、細胞内の2つの **loxP** 配列を切断・接合し、その間にある遺伝子を欠損させてしまう働きをもつ。

(注10) 樹状突起：神経細胞の突起の1つ。通常数本存在し、樹状に細かく枝分かれする。周辺の細胞から神経伝達物質を受け取り、電気信号に変えて細胞体へと伝導させる。

8. 添付資料：

図1：海馬の構造と歯状回顆粒細胞

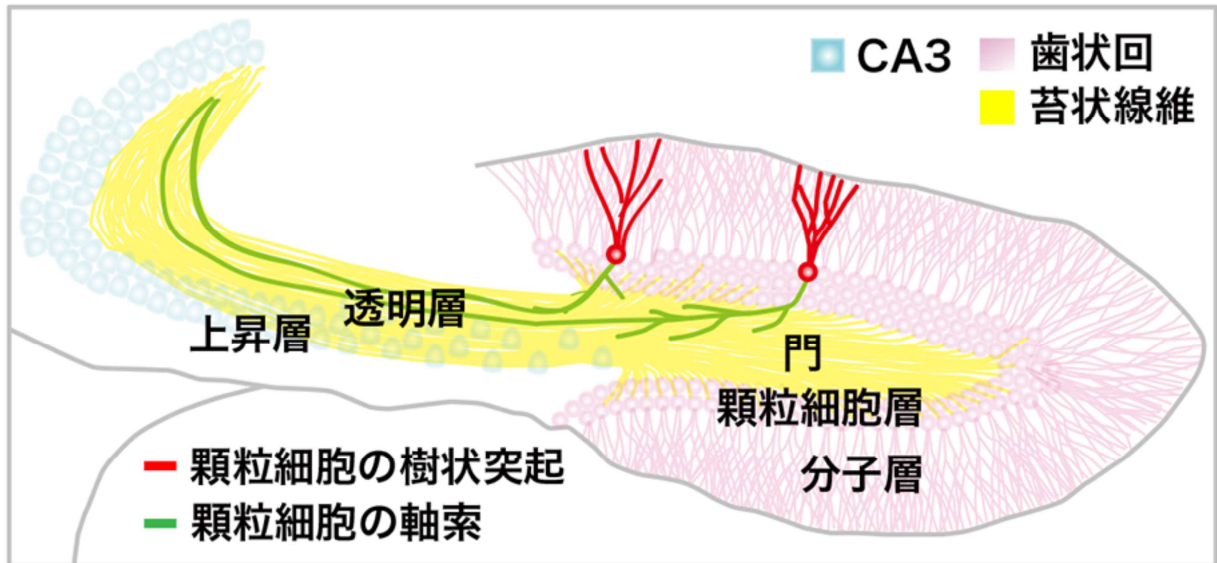


図2：神経細胞の構造（軸索・樹状突起・細胞体）、微小管と KIF2A

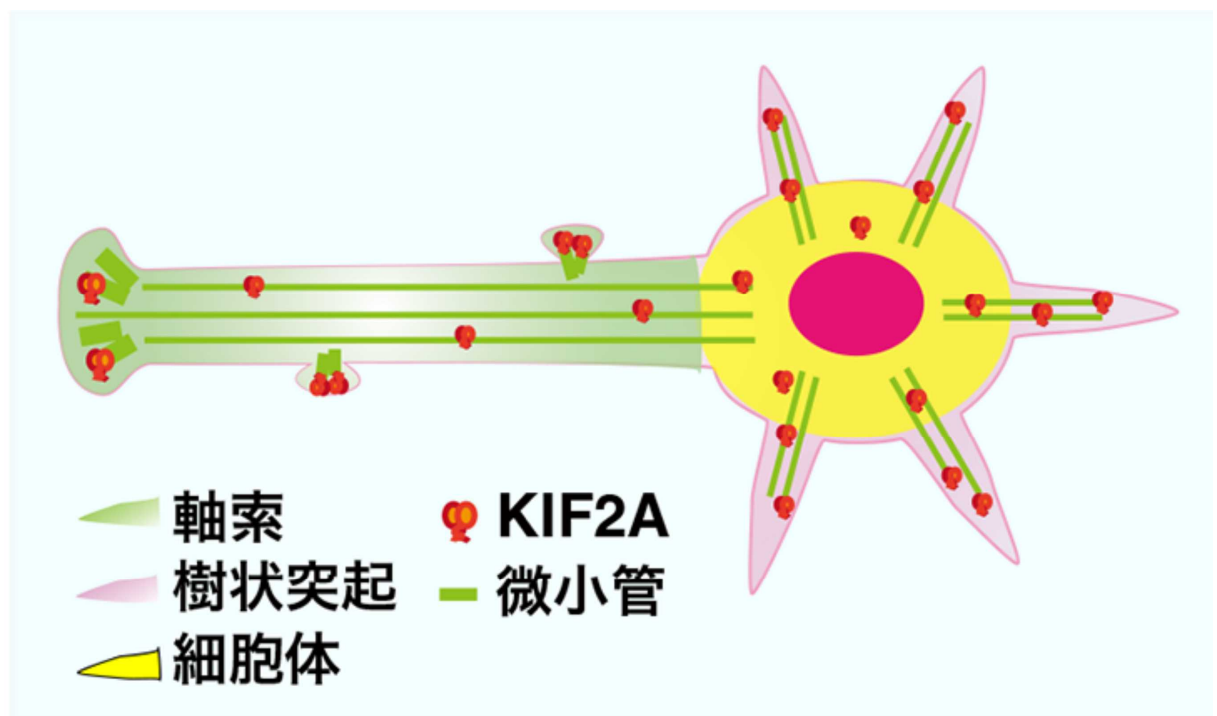


図3：条件付き KIF2A 欠損マウスの海馬

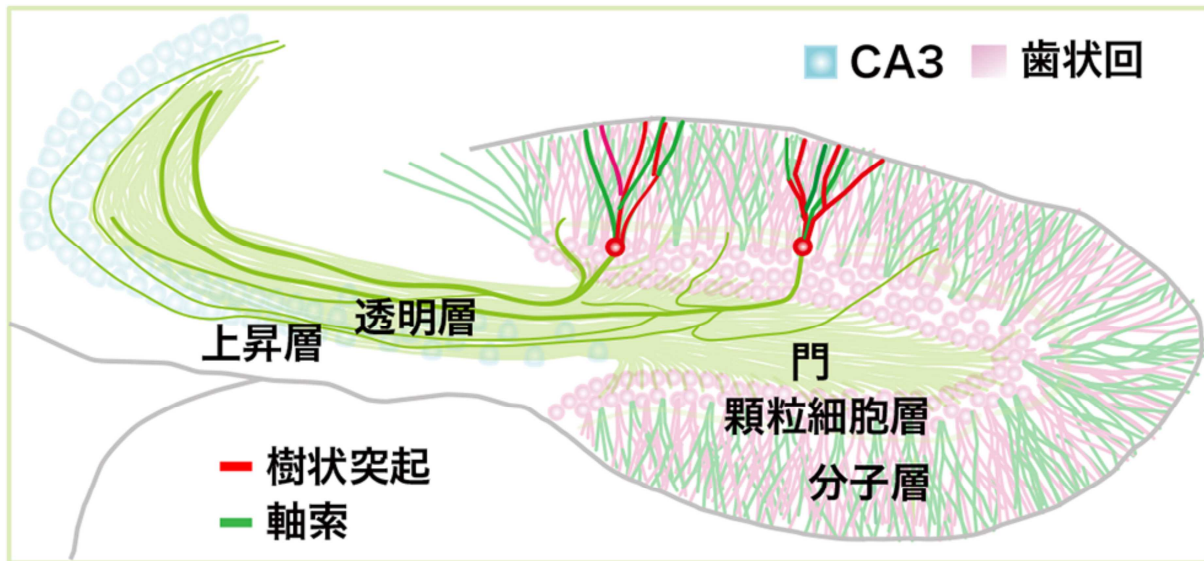


図4 野生型と側頭葉てんかんと KIF2A 欠損マウスの歯状回顆粒細胞の違い

