

筋肉の神経支配に必要な 25 型コラーゲンの機能を解明 ～先天性の脳神経発達異常の病因が明らかに～

1. 発表者：

宗實 悠佳（東京大学大学院医学系研究科 博士課程大学院生（研究当時））
大泉 寛明（東京大学大学院薬学系研究科 博士課程大学院生（研究当時））
若林 朋子（東京大学大学院医学系研究科 認知症先進予防治療学寄付講座 特任助教）
岩坪 威（東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経病理学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆25 型コラーゲンは胎生期の筋肉に発現し、受容体 PTP σ/δ との結合を介して運動ニューロン軸索を呼び込み神経支配を促すこと、また 25 型コラーゲン遺伝子の変異は PTP σ/δ 、運動ニューロンとの結合を障害し、ヒトの「先天性脳神経支配異常症」の原因となることを示しました。
- ◆25 型コラーゲンは長らく存在が予想されながら実体が不明であった、筋肉由来の軸索発達促進因子であることを示しました。
- ◆筋肉の神経支配を制御する分子メカニズムの解明は、運動系の発生機構の理解に重要であるとともに、さまざまな神経筋疾患の理解や治療的応用につながる可能性も期待されます。

3. 発表概要：

筋肉の動きを制御する信号は、脊髄の運動ニューロンから伸びる軸索が筋肉との間に形成するシナプス（神経筋接合部）を介して伝達されます。しかし、発生の過程で筋肉に到達した神経が、筋肉に対する直接の支配を促す分子機構は未解明でした。

東京大学大学院医学系研究科の岩坪威教授と若林朋子特任助教らのグループは、胎生期の筋肉に発現する 25 型コラーゲンが、筋肉の神経支配に必須であることを明らかにしました。また、受容体型チロシン脱リン酸化酵素である PTP σ/δ がその結合相手として働くことも見出しました。

これまでに、眼球や脛を動かす外眼筋を支配する運動ニューロンの先天性な発達異常を示す患者さんから、25 型コラーゲン遺伝子の変異が見つかっていました。本研究では、それらの変異が 25 型コラーゲンと PTP σ/δ との結合、ひいては軸索との結合を障害する結果、筋肉の運動神経支配に異常を来すことを明らかにしました。

本研究により、25 型コラーゲンが、その存在は長らく予想されながらも実体の不明であった筋肉由来の軸索発達促進因子である可能性が示されました。今後はさまざまな神経筋疾患の発症原理の理解や、治療的応用にもつながってゆくと期待されます。この成果は日本時間 12 月 25 日に *Cell Reports* 誌に掲載されました。

4. 発表内容：

① 研究の背景・先行研究における問題点

筋肉の動きを制御する信号は、脊髄運動ニューロン（注 1）から伸びる軸索（注 2）が筋肉と形成するシナプス（神経筋接合部）をとおして伝達されます。神経筋接合部の形成過程では、胎生期に軸索が脊髄から標的となる筋肉まで誘導され、筋肉内で枝分かれしながら伸長し、最終的に筋肉とシナプスを形成します。これまでに、神経筋発生のさまざまな過程を司る、多く

の分子が発見されてきました。しかし筋肉の内部で軸索の発達を促す分子については、存在が予測されながらも、その実体は長く不明でした。

② 研究内容

東京大学大学院医学系研究科の岩坪威教授と若林朋子特任助教らの研究グループはこれまでに、細胞膜貫通型の特殊なコラーゲン（注3）である25型コラーゲンを発見しました。25型コラーゲンは成体では神経細胞のみに発現しますが、胎生期には筋肉でも一時的に高い発現が見られます。そこで本研究では25型コラーゲンの正常な機能を明らかにするため、筋肉のみで25型コラーゲンを欠損する遺伝子改変マウスを作製し、神経筋発生に着目した解析を行いました。その結果、筋肉特異的な25型コラーゲン欠損マウスでは、胎生期に運動ニューロンの軸索が筋肉の内部に進入できず、その後運動ニューロンが脊髄から消失しました（図1左）。また呼吸筋を含む筋肉で神経支配が生じない結果、出生直後に死亡することが分かりました。すなわち、25型コラーゲンは神経を筋肉内に呼び込み、軸索を発達させるために必須の役割を果たしていることが示されました。

筋肉における25型コラーゲンの発現は、標的の筋肉に到達した運動ニューロンの軸索が伸長する時期に一致して最も高くなり、その後急速に低下することが分かりました。またこの変化は、神経支配に伴う筋肉の興奮が25型コラーゲンの発現を持続的に抑制するために生じることも明らかにしました。このような25型コラーゲンの時空間的な発現制御により、筋肉に対する神経支配が正常に生じるようにコントロールされているものと考えられます。

更に本研究では、マウス胎児脊髄組織片と培養細胞を共培養する実験系を用いて、運動ニューロンの軸索が25型コラーゲン発現細胞上に誘引されることを示しました（図1右）。また25型コラーゲンと結合し、神経軸索の誘引に関わる相手側の分子として、受容体型チロシン脱リン酸化酵素であるPTP α/δ を見出しました。

小児に見られる稀な疾患である先天性脳神経支配異常症（congenital cranial dysinnervation disorder: CCDD）（注4）では、眼球や脣を動かす外眼筋を支配する神経の発達異常が観察されます。これまでにCCDDの患者さんから、25型コラーゲン遺伝子の潜性変異が複数報告されており、ヒトの脳神経の発達への関与が示唆されていました。本研究で作製した筋肉特異的な25型コラーゲン欠損マウスを観察すると、脳神経核の運動ニューロンの顕著な脱落と、外眼筋や咀嚼筋など頭部の筋肉における神経筋接合部の形成不全が認められ、25型コラーゲンは脳神経系の発達にも必要であることが確かめられました。さらに本研究では、CCDD患者で見つかった変異が25型コラーゲンのタンパク質の構造を不安定にしたり、PTP α/δ との結合領域を欠損させることにより、両分子間の結合を阻害することを示しました。このようにCCDD変異は25型コラーゲンの軸索誘引作用を失わせることから、機能喪失型変異であることが裏付けられました。これらの結果から、25型コラーゲンの変異がヒトにおいて神経筋発生の異常を招くメカニズムが明らかになりました。

③ 社会的意義

本研究で、その実体が不明であった筋肉由来の軸索発達促進シグナルとして、25型コラーゲンを初めて見出し、PTP α/δ を介したシグナルの重要性を示しました（図2）。運動ニューロンが筋肉を支配する過程の研究は、運動系の発達メカニズム（発生学）における重要性とともに、多様な疾患の原因究明に関連して精力的に進められています。本研究では、25型コラーゲンが脳神経の発達異常を来す分子メカニズムを明らかにしました。今後は、運動ニューロン系に生じる神経疾患の治療に、25型コラーゲンの軸索発達促進作用が応用されることも期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Cell Reports*」

論文タイトル：Roles of collagen XXV and its putative receptors PTP σ / δ in intramuscular motor innervation and congenital cranial dysinnervation disorder

著者： Haruka Munezane, Hiroaki Oizumi, Tomoko Wakabayashi*, Shu Nishio, Tomoko Hirasawa, Takashi Sato, Akihiro Harada, Tomoyuki Yoshida, Takahiro Eguchi, Yuji Yamanashi, Tadafumi Hashimoto, Takeshi Iwatsubo*

DOI 番号：10.1016/j.celrep.2019.11.112

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経病理学分野

教授 岩坪 威 (いわつぼ たけし)

TEL：03-5841-3541

Email：iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) 脊髄運動ニューロン

筋肉を支配する神経細胞、下位運動ニューロンとも言う。脊髄腹側の前角に細胞体があり、軸索を伸ばして標的となる筋肉とシナプスを形成し、筋肉を収縮させる信号を送る。

(注2) 軸索

神経細胞の細胞体から伸びる突起（神経線維）。神経の興奮は活動電位として軸索を伝わり、軸索の末端から放出される物質がシナプスを介して、別の細胞へと信号を伝達する。

(注3) コラーゲン

コラーゲンは特徴的なアミノ酸配列のリピートを持ち、三重のらせん構造をとる細胞外タンパク質の総称である。さまざまなタイプが存在し、多くは分泌されて細胞外基質を構成するが、25型コラーゲンは細胞膜貫通領域を持つ、膜貫通型コラーゲンファミリーに属する、ユニークな性質のコラーゲンである。

(注4) 先天性脳神経支配異常症 (Congenital Cranial Dysinnervation Disorder; CCDD)

脳から出る左右12対の末梢神経である脳神経のうち、主に運動性脳神経の発生に異常を来し、先天性に眼球・顔面筋の運動に異常を来す疾患をCCDDと総称する。25型コラーゲン遺伝子に変異を持つ患者はサウジアラビアで報告されており、斜視や眼瞼下垂など、外眼筋の神経支配異常が生じる。

8. 添付資料：

図1: 25型コラーゲンの軸索誘引作用

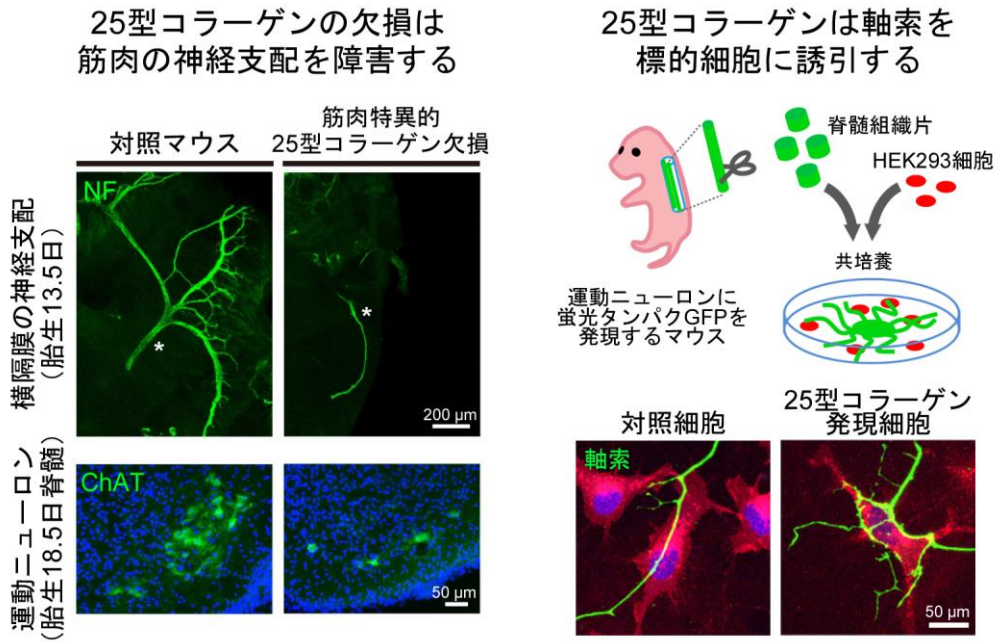


図2: 25型コラーゲンによる筋肉の神経支配メカニズム

