

運動をつかさどる小脳神経細胞の生存を制御する新たなしくみを発見

【研究成果のポイント】

- ・神経発達障害に関連する細胞接着分子であるニューレキシン⁽¹⁾が小脳に存在する小脳顆粒細胞と呼ばれる神経細胞の生存に必須の分子であることを発見しました。
- ・ニューレキシンが神経細胞同士のつなぎ目であるシナプス⁽²⁾とは無関係に小脳顆粒細胞⁽³⁾の生存を調節していることを明らかにしました。
- ・ニューレキシンが小脳顆粒細胞から伸びる情報を送り出す「軸索」と呼ばれる細長い突起からの神経栄養因子⁽⁴⁾と呼ばれる神経細胞の生存・分化、さらに記憶・学習の基盤であるシナプス可塑性の調節に関わる液性タンパク質の放出機構の組織化に重要な役割を担うことを明らかにしました。
- ・神経回路形成のメカニズムの解明や自閉症などの神経発達障害に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。

【概要】

信州大学学術研究・産学官連携推進機構基盤研究支援センター・植村健准教授および信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・田淵克彦教授らの研究グループは小脳神経細胞の生存を制御する新しい分子機構を明らかにしました。神経発達障害に関連するシナプス前終末の細胞接着分子であるニューレキシンは、シナプス後終末の細胞接着分子と結合することでシナプス形成を誘導します。植村准教授および田淵教授らの研究グループは、遺伝子改変マウスをもちいて小脳顆粒細胞におけるニューレキシンの機能を解析し、ニューレキシンが軸索からの神経栄養因子放出を調節することで小脳顆粒細胞の生存に必須の役割を担っていることを見出しました。今回の研究成果は、脳神経回路形成のメカニズムの解明や自閉症などの神経発達障害に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。本研究成果は、2022年4月5日（火）午前11時（米国東部標準時間）に、米国の国際学術誌「Cell reports」のオンライン版に掲載されました。

【背景】

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要のステップの1つです。シナプス形成は軸索末端と樹状突起に存在するシナプスオーガナイザーと呼ばれる細胞接着分子同士の結合により誘導されることが知られています。ニューレキシンは神経軸索に存在する主要なシナプスオーガナイザーです。これまでに、植村准教授のグループの研究から、小脳においては小脳顆粒細胞の軸索（平行線維）上のニューレキシンがCbln1-GluD2と3者複合体を形成することで小脳平行線維—プルキンエ細胞間のシナプス形成が誘導されることが明らかになっていましたが、小脳顆粒細胞におけるニューレキシンの生理的役割の詳細についてはよくわかっていませんでした。

【研究手法・成果】

哺乳類ではニューレキシンは3つの遺伝子（ニューレキシン1、2、3）が存在しています。小脳顆粒細胞におけるニューレキシンの役割を明らかにするために遺伝子組換え Cre-loxP システム⁽⁵⁾を用いて小脳顆粒細胞特異的にニューレキシンの3つの遺伝子を同時に全て欠損させる遺伝子改変マウスを作製しました。小脳顆粒細胞特異的に Cre 組換え酵素を発現するマウスとニューレキシンの3つの遺伝子をそれぞれ loxP 配列で挟んだマウスを掛け合わせることで小脳顆粒細胞特異的にニューレキシン1、2、3 遺伝子を全て欠損させることに成功しました。この遺伝子改変マウスは発達に伴って小脳顆粒細胞が細胞死を起こすことで小脳が萎縮し、ニューレキシンが小脳顆粒細胞の生存に必要な分子であることが分かりました（図1）。また、細胞生存におけるニューレキシン要求性は培養小脳顆粒細胞でも再現されました。ニューレキシンを欠損させた培養小脳顆粒細胞では、活動電位によって誘発される軸索へのカルシウム流入が低下し、脳由来神経栄養因子（BDNF）の分泌が減少していました。また、細胞死は BDNF を添加することで改善されることが分かりました。培養小脳顆粒細胞同士は殆どシナプスを作りませんが、軸索上にコブ状の膨らみが存在し、多数のシナプス小胞を含むシナプス前終末様の構造を有していることが知られています。ニューレキシンを欠損させると、このシナプス前終末様の構造が正しく作られないことが分かりました。このことは、ニューレキシンがシナプスとは無関係に小脳顆粒細胞の生存に不可欠な軸索からの神経栄養因子の放出機構の組織化に重要な役割を担うことを示しています（図2）。

【波及効果・今後の予定】

植村准教授および田淵教授らの研究グループは、シナプス間の細胞接着分子の機能の解明を通じて、脳神経回路網形成の基本原則を理解してきました。今回、小脳顆粒細胞におけるニューレキシンの役割を明らかにしたことで、基本原則の理解がさらに進みました。ニューレキシンは自閉症などの神経発達障害と関連することが報告されており、今回の研究結果は、神経回路形成のメカニズムの解明や自閉症などの神経発達障害に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。

本研究は、科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」研究領域（田中啓二研究総括）における研究課題「シナプス形成を誘導する膜受容体複合体と下流シグナルの構造生命科学」（研究代表者：深井周也）の一環として行われました。また、本研究は、JST PRESTO、文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究（B）、武田科学振興財団の支援により行われました。

<用語解説>

(1) **ニューレキシン**: シナプス前終末に存在する細胞接着タンパク質の一つ。神経細胞のシナプス形成を誘導する活性を持つ。一回膜貫通型の膜タンパク質で、哺乳類では3つの遺伝子（ニューレキシン1、2、3）が存在する。シナプス前終末に局在するニューレキシンがシナプス後終末に局在する Cbln1-GluD2 やニューロリギンなどと相互作用することで、シナプス形成が誘導される。統合失調症、自閉症等の精神疾患の発症に関与していると考えられている。

- (2) シナプス：神経細胞間で情報伝達を行う部位。興奮性シナプスでは、神経細胞の軸索（シナプス前終末）がシナプス後細胞の樹状突起上のスパインに入力する部位に形成される。
- (3) 小脳顆粒細胞：小脳皮質に存在する神経細胞。小脳顆粒細胞の軸索である平行線維は小脳プルキンエ細胞の遠位樹状突起上に興奮性シナプスを形成する。
- (4) 神経栄養因子：脳由来神経栄養因子（BDNF）を含む4種類の分泌性タンパク質が存在する。細胞外に放出されたBDNFは、その高親和性受容体TrkBと結合することで神経細胞の生存・分化、シナプス機能の調節などに関与する。うつ病、統合失調症などの精神神経疾患との関連が示唆されている。
- (5) Cre-loxP システム：Cre 組換え酵素はバクテリオファージ由来の酵素であり、34塩基対のDNA配列を認識し、2つのloxPの間でDNA組換えを引き起こす。任意の遺伝子の領域を2つのloxP配列で挟みCre組換え酵素を作用させると、loxP間のDNA配列が切除され、遺伝子欠損を引き起こす。

添付資料

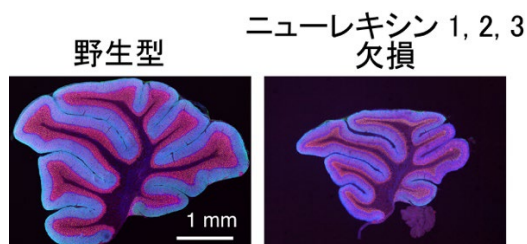


図1 ニューレキシン1, 2, 3を全て欠損させたマウスでは、小脳顆粒細胞が細胞死を引き起こす。小脳顆粒細胞が消失することで小脳が萎縮する。

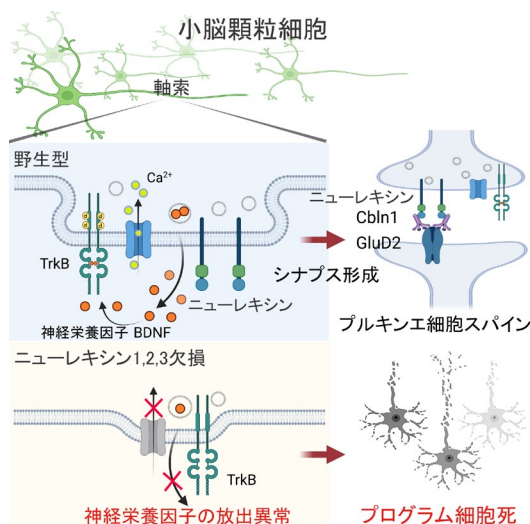


図2 野生型マウスでは小脳顆粒細胞の軸索から放出される神経栄養因子の自己分泌作用により細胞生存が維持されている。野生型マウスではニューレキシンはCbln1-GluD2と結合し、小脳シナプス形成を誘導する。ニューレキシン1, 2, 3を全て欠損させた顆粒細胞は神経栄養因子放出機構に異常をきたし、その結果、プログラム細胞死が誘導される。

【論文タイトルと著者】

タイトル：Neurexins Play a Crucial Role in Cerebellar Granule Cell Survival by Organizing Autocrine Machinery for Neurotrophins

著者：Takeshi Uemura, Emi Suzuki-Kouyama, Shiori Kawase, Taiga Kurihara, Misato Yasumura, Tomoyuki Yoshida, Shuya Fukai, Maya Yamazaki, Peng Fei, Manabu Abe, Masahiko Watanabe, Kenji Sakimura, Masayoshi Mishina, Katsuhiko Tabuchi

掲載誌：Cell Reports（オンライン版：4月5日）

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110624>

【問い合わせ先】

〈研究内容に関する問い合わせ先〉

信州大学学術研究・産学官連携推進機構基盤研究支援センター
准教授 植村 健

Tel:0263-37-3108 Fax: 0263-37-2694

E-mail: tuemura@shinshu-u.ac.jp

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所
教授 田渕 克彦

Tel:0263-37-3373 Fax: 0263-37-3776

E-mail: ktabuchi@shinshu-u.ac.jp

〈報道に関する問い合わせ先〉

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel: 0263-37-3056 Fax:0263-37-2182