

◆ 本件の概要

島根大学医学部生理学講座の長谷川孝一講師や桑子賢一郎准教授らの研究チームは、発生期の脳内で神経細胞のかたちを正しくつくるために必須のタンパク質群を同定しました。

運動・思考・記憶などのさまざまな脳機能の基盤となっているのは、精巧な脳神経回路ネットワークです。それぞれの神経細胞が発生の設計図にしたがって神経突起を正しくかたちづくり、そして、それらが正しくつながることで神経回路が機能を発揮できるようになります。特に、神経突起の一つである樹状突起^(注1)は細胞タイプごとに固有のかたちが決められており、その正しいかたちづくりは神経回路の接続や機能にとってきわめて重要となります。しかし、樹状突起のかたちがどのようなしくみでつくられるのかは多くが不明のままとなっています。今回、研究チームは、細胞骨格を組み立てるタンパク質群 N-WASP-Arp2/3 シグナルが、マウス小脳プルキンエ細胞^(注2)の特徴的な樹状突起構造を正しくつくるために必須であることを発見しました。本研究は、機能的な脳神経回路を構築するための基礎となる神経突起の“かたちづくり”に関する重要な分子機構を解明しました。本研究成果は、「Development」オンライン版で（英国時間 2022年12月5日午後4時）に公開されました。

◆ 研究背景・成果

<背景>

神経突起には、樹状突起および軸索^(注3)とよばれる2種類の構造があり、これらが正しく接続することにより脳内での信号伝達を可能にする神経回路ネットワークが形成されます。神経細胞から1本長く伸びた軸索は遠く離れた部位まで到達し、そこに存在する標的神経細胞の樹状突起に接続します。したがって、樹状突起が決められた通りのかたちに正しく発達することは、回路接続、そして信号伝達のために非常に重要になります。小脳プルキンエ細胞は、ほかの多くの神経細胞とは異なり、高度に枝分かれした大きな扇型の樹状突起を1本のみもちます（上写真および図1）。しかし、このような特徴的な樹状突起をつくるしくみは解明が進んでいませんでした。

<研究成果>

本研究では、プルキンエ細胞の樹状突起の形成に関わる分子群を探索しました。マウスのプルキンエ細胞は、出生後約3週間で1本の大きな樹状突起を完成させます（図1）。しかし、紡錘期や星状期と呼ばれる発生の初期ステージではまだ複数本の樹状突起をもっていて、その後、1週間ほどの間に1本だけが成熟し、残りはすべて消失します。さらに、後期ステージである若齢期から成熟期にかけては、残った1本の樹状突起が伸展しながら何度も分岐を繰り返し、最終的に大きな扇型の樹状突起が完成します。

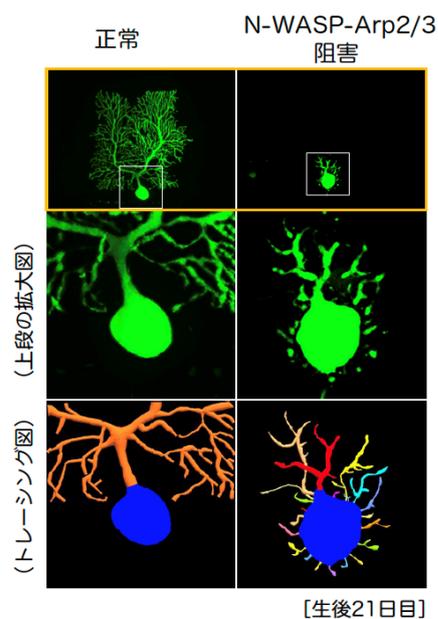
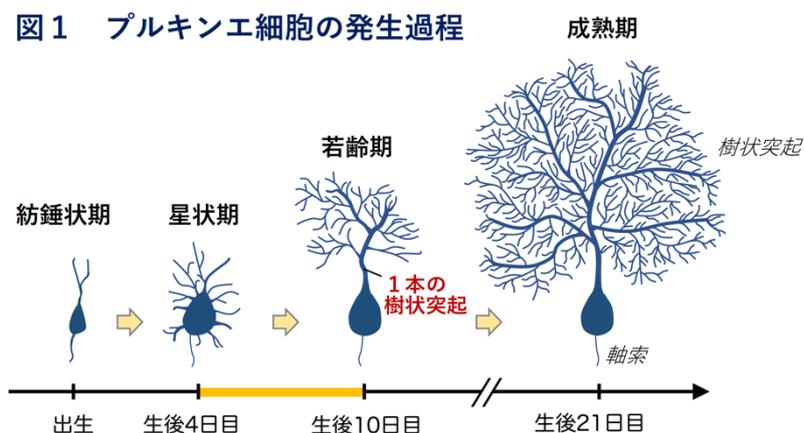
今回、研究チームは細胞骨格の一つであるアクチン線維の形成に関わる分子 Arp2/3、そして、その上流活性化因子 N-WASP に着目しました。これらの分子の機能を阻害す

る変異タンパク質をマウス生体内のプルキンエ細胞に発現させたところ、プルキンエ細胞は何本も樹状突起をもった初期ステージの状態が発生が停止し、正常な樹状突起を構築することができなくなることがわかりました(図2)。つまり、このことは、N-WASP-Arp2/3 シグナルが、プルキンエ細胞の基本構造である1本の樹状突起をつくる上で極めて重要なはたらきをしていることを意味しています。また、1本の樹状突起が形成された若齢期以降に N-WASP-Arp2/3 シグナルを阻害してもその後の樹状突起の発達に異常が起きました。さらに、逆に N-WASP-Arp2/3 シグナルを高度に活性化させた場合もプルキンエ細胞の樹状突起が正常に発達できなくなることがわかりました。

以上のことから、発生期のプルキンエ細胞において、N-WASP-Arp2/3 シグナルは樹状突起形成の広範なステップで必須のはたらきをしており、その活性化レベルを適切に保つことが非常に重要であることが明らかになりました。

図2 N-WASP-Arp2/3を阻害したプルキンエ細胞

図1 プルキンエ細胞の発生過程



<研究の意義・今後の展開>

神経細胞を正しくかたちづくるためのしくみを解明することは、高度に発達したヒトの脳の構造と機能を理解するために重要です。本研究は樹状突起の基本型をつくるために必要な分子機構を解明し、神経発生システムに関する研究を前進させました。今後、本研究で得られた知見をさまざまな種類の神経細胞で検証していくこと、また N-WASP-Arp2/3 シグナルがどのようなメカニズムで樹状突起を制御しているのかを明らかにしていくことで、“脳をつくる”しくみの理解が進むと期待されます。さらに、本研究で得られた基礎的知見は、iPS 細胞を用いた将来の神経再生医療において移植神

神経細胞の「かたち」を制御してより機能的な神経回路を再建するために重要になると考えられます。

◆ 用語解説

(注1) 樹状突起

神経細胞から伸びた1本～複数本の複雑に枝分かれした比較的短い神経突起で、ほかの神経細胞から“信号”を受け取る入力装置としてはたらく。

(注2) プルキンエ細胞

小脳から小脳外へ信号を出力する唯一の神経細胞であり、運動制御や運動学習、記憶において重要なはたらきをしている。プルキンエ細胞が変性・脱落する疾患が多く存在し、それらの患者は小脳失調症状を示す。成熟したプルキンエ細胞は、極めて複雑に分岐した特徴的な樹状突起を1本のみもつ(図1)。

(注3) 軸索

樹状突起とは異なり、一つの神経細胞がもつ軸索は1本のみで多くの場合遠く離れた特定の神経細胞の樹状突起と接続する。樹状突起で受け取った信号を次の神経細胞に送る出力装置としてはたらく。

◆ 研究助成

本研究は、科研費(基盤B:桑子、研究活動スタート支援:長谷川)、公益財団法人ライフサイエンス振興財団(桑子)、公益財団法人ノバルティス化学振興財団(桑子)、公益財団法人川野小児医学奨学財団(桑子)、公益財団法人武田科学振興財団(長谷川、松井)、公益財団法人内藤記念科学振興財団(松井)の研究支援のもとで行われました。

◆ 論文情報

論文名 N-WASP-Arp2/3 signaling controls multiple steps of dendrite maturation in Purkinje cells *in vivo*

著者 長谷川孝一¹、松井健¹、近藤純平^{1,2}、桑子賢一郎¹

(¹島根大学医学部神経・筋肉生理学、²島根大学医学部医学科)

掲載誌 Development

◆ 本件の連絡先

島根大学 医学部 生理学(神経・筋肉生理学)講座

准教授 桑子 賢一郎(くわこ けんいちろう)

TEL: 0853-20-2118(教室事務)

E-mail : kuwako@med.shimane-u.ac.jp

研究室 URL : <https://kuwako-lab.net>