



2018年12月7日

報道関係者各位

慶應義塾大学  
山陽小野田市立山口東京理科大学

## 初期神経ネットワーク形成を促進する細胞内の新規シグナルを発見 —新規の細胞内情報伝達物質：マグネシウムイオン—

慶應義塾大学工学部生命情報学科の岡浩太郎教授らと山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部の山中龍助教の共同研究グループは、細胞内マグネシウムイオン濃度の変動が神経細胞ネットワークの成熟を促進する新規の情報伝達物質であることを解明しました。本研究グループは先行研究にて開発した細胞内マグネシウムイオンの蛍光プローブを用いて海馬神経細胞におけるマグネシウムイオンのダイナミクスの解析を行いました。その結果、神経伝達物質の一種であるGABAはミトコンドリアから細胞質中へのマグネシウムイオン放出を誘導することを初めて発見しました。さらに放出されたマグネシウムイオンは複数の細胞内シグナル分子の活性を同時に制御することによって、神経ネットワークの成熟を促進していることを解明しました。これまで、細胞内マグネシウムイオン濃度は一定に保たれており、細胞のダイナミックな変化には関係しないと考えられてきました。しかし、本研究の成果で細胞内マグネシウムイオンは細胞外からの情報を統合し、複数の下流分子を調節する新規の情報伝達物質であることを示しました。マグネシウムイオンの新規の情報伝達物質としての役割は生物学・医学の基礎的な知見となり、今後、医薬品の開発へ貢献する事が期待されます。

本研究成果は、2018年12月17日（月）（日本時間）に米科学誌『*Current Biology*』に掲載される予定です。

### 1. 本研究のポイント

- ・生細胞イメージングにより神経伝達物質 GABA はミトコンドリアからマグネシウムイオンの放出を誘導することを発見
- ・放出されたマグネシウムイオンは下流の細胞内シグナルの活性を調節することを証明
- ・マグネシウムイオンの放出は神経ネットワークの成熟に必須であることを初めて証明
- ・細胞内においてマグネシウムイオンは新規の情報伝達物質であることを証明

### 2. 研究背景

人間の脳を構成する神経細胞は発達の過程において神経突起を伸張し、別の神経細胞とシナプスを形成し結合することによって神経ネットワークを形成します。この神経ネットワークの形成過程において、各々の細胞が周りの環境を感知して、様々な応答をすることによって複雑な神経ネットワークの形成を達成していることが知られています。そのために細胞は細胞外の環境情報を細胞内へと伝えるために様々な細胞内情報伝達システムを有しています。古くから試験管内の実験結果より、マグネシウムイオン<sup>\*1</sup>は様々な化学反応に影響を与えることは知られていました。しかし、細胞内のマグネシウムイオン濃度は一定に保たれているため、細胞のダイナミックな変化には関わっていないと考えられていました。そのため、マグネシウムイオンは細胞内シグナル伝達<sup>\*2</sup>を担う分子とは考えられていませんでした。

### 3. 研究内容・成果

まず、本研究グループが先行研究にて開発した細胞内マグネシウムイオンプローブを用いて、神経ネットワーク形成時において細胞内マグネシウムイオン濃度の変化をもたらす生理的な刺激の探索を行いました。その結果、神経発生の初期において神経伝達物質の一種である GABA<sup>※3</sup>はミトコンドリアから細胞質中へとマグネシウムイオンの放出を誘導することを発見しました。この放出されたマグネシウムイオンは細胞内シグナル ERK<sup>※4</sup>の活性を抑制、CREB<sup>※5</sup>の活性を促進、mTOR<sup>※6</sup>の活性を促進する事を明らかにしました。特に mTOR シグナルに関しては、マグネシウムイオンは活性のオン・オフを切り替えるスイッチの役割を担っていることを示しました。さらに、マグネシウムイオンシグナルは神経突起の太さや、神経細胞間のシナプスによる結合を増強し、神経細胞ネットワークにおける細胞同士の機能的な結合を促進することを明らかにしました。

このように GABA によって誘導されるミトコンドリアからのマグネシウムイオン放出は、複数の細胞内シグナルを制御することによって神経ネットワークの成熟を促進していることを明らかにしました。これらの実験結果は、細胞内マグネシウムイオンは新規の情報伝達物質であることを示しています。従来から良く知られている細胞内シグナル伝達では、シグナル分子は特異性が高く、特定のシグナル分子が活性化するターゲットは単一の下流分子であることが一般的でした。しかし本研究で、マグネシウムイオンは複数の下流シグナルを制御する“マルチターゲット”な細胞内情報伝達物質であることを示しました。このことは、カルシウムシグナルのような洗練された情報伝達システムを獲得する前の発生ステージにおいて、マグネシウムイオンは同時に複数の下流シグナルを制御することによって情報伝達を行っていることを示しています。本研究の結果は、細胞分化が進む段階における細胞のシグナル伝達システムの獲得過程について新たな視点を与える結果となっています。

### 4. 今後の展開

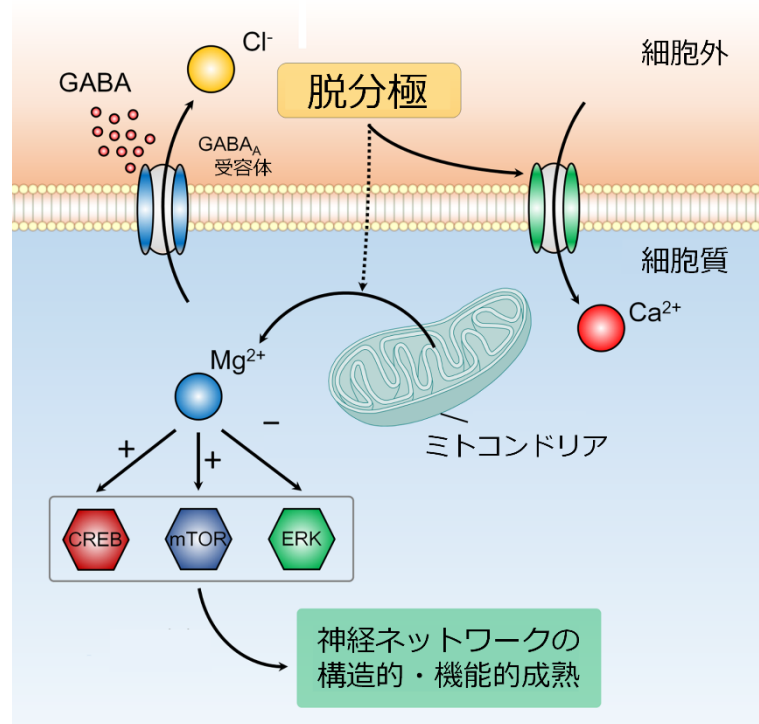
細胞内マグネシウムイオンの新規な情報伝達物質としての役割は、生物学・医学の基礎的な知見となり、神経系疾患の創薬ターゲットとしても期待されます。

<原論文情報>

英文タイトル：GABA-induced intracellular Mg<sup>2+</sup> mobilization integrates and coordinates cellular information for maturation of neural network

タイトル和訳：神経ネットワークの成熟において GABA による細胞内マグネシウムイオン動員は情報処理を担う

### 発生初期の神経細胞



本研究成果の概要

著者名 : Ryu Yamanaka, Yutaka Shindo, Kohji Hotta, Koji Suzuki, Kotaro Oka

(山中龍、新藤豊、堀田耕司、鈴木孝治、岡浩太郎)

掲載誌 : Current Biology

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.10.044>

<用語説明>

- ※1 マグネシウムイオン : 生体に必須な二価の陽イオン。細胞内の数多くのタンパク質と結合し、その機能を助けている。
- ※2 細胞内シグナル伝達 : 細胞外の神経伝達物質やホルモン、成長因子、栄養などの環境変化を感知して、細胞内に情報を伝え細胞応答を引き起こす。細胞内シグナル伝達は、一般に多数の分子からなる連鎖的な生化学反応ネットワークによって構成されている。
- ※3 GABA : イオンチャンネル型 GABA 受容体である GABAA 受容体を介して塩素イオンの透過を誘導する。成熟した神経細胞では抑制性、未発達の神経細胞では興奮性の神経伝達物質として機能する。
- ※4 ERK : 細胞内のシグナル伝達タンパク質の1つ。Extracellular signal-Regulated Kinase の略。細胞が成長因子などの刺激を受けると、上流のシグナル分子によってリン酸化される。ERK 自身もリン酸化酵素として機能し、転写因子を含むさまざまな基質をリン酸化することで、細胞増殖や分化、生存、細胞死などの細胞機能を制御する。
- ※5 CREB : cAMP response element-binding protein の略。プロモータ上の cAMP response element (CRE)に結合し、転写を制御する転写因子。一般にカルシウムや cAMP などの細胞内シグナルの下流で活性化される。
- ※6 mTOR : Mechanistic target of rapamycin の略。細胞の成長、増殖、生存、分化などの様々な機能を調節する酵素。一般に、細胞外の栄養状態や、細胞内エネルギー状態に応じて活性が変化すると考えられている。

※本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業 (基盤 A) における研究課題「Mg イオンはエネルギー代謝を制御する新規な細胞内情報伝達物質か？」などによる支援を受けて行われました。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

---

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 教授 岡 浩太郎 (おか こうたろう)

TEL : 045-566-1728 FAX : 045-566-1789 (学科共通) E-mail : oka@bio.keio.ac.jp

山陽小野田市立 山口東京理科大学 薬学部 薬学科 助教 山中 龍 (やまなか りゅう)

TEL : 0836-88-3500 (代表) FAX : 0836-88-3400 (代表)

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (村上)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

山陽小野田市立山口東京理科大学 教務課入試係 (貞重)

TEL : 0836-88-3500 (代表) FAX : 0836-88-3400 (代表)

E-mail : kyoumu@admin.socu.ac.jp <http://www.socu.ac.jp/>