

神経細胞が正しく突起を発達させる新たなメカニズムを発見

The Journal of Neuroscience、2020年10月2日

名古屋市立大学大学院薬学研究科の河野孝夫講師、服部光治教授、国立遺伝学研究所の川崎能彦助教、慶應義塾大学医学部解剖学教室の仲嶋一範教授らの研究グループは、脳がつくられる過程において、神経細胞が正しく突起を発達させるメカニズムを新たに発見しました。本研究成果は北米神経科学会（Society for Neuroscience）が発行する雑誌 The Journal of Neuroscience への掲載に先立ち、同誌 Web サイトに10月2日（日本時間10月3日）に公開されました。

研究成果の概要

【背景】

哺乳類の大脳新皮質は、秩序だった美しい6層の構造をもちます。各層の神経細胞は樹状突起（注1）を発達させることで、緻密なネットワークを形成します。近年、樹状突起の発達異常が、統合失調症や自閉症といった精神疾患患者で見られることが報告されてきました。そのため、樹状突起が正常に作られるメカニズムを理解することは、これら疾患を理解する上で重要です。このような脳の形成には、「リーリン」とよばれる巨大分泌タンパク質が必要不可欠であることが知られています。脳の発達状況に合わせて、リーリンは様々な役割を果たしますが、その具体的な作用メカニズムは理解されていませんでした。

【研究の成果】

これまでに研究グループは、種をこえて高度に保存されたリーリンのC末端領域が、大脳の表層神経細胞の樹状突起発達に必要であることを報告しました（Kohno et al., 2015）。今回、河野講師らはリーリンのC末端領域と結合する膜分子を探索し、新規のリーリン受容体として、ニューロピリン1（Nrp1）を同定することに成功しました。これまでに、リーリンはC末端から6アミノ酸のところで切断を受けることがわかっていましたが（Kohno et al., 2015）、興味深いことに切断を受けたリーリンはNrp1と結合せず、たった6アミノ酸残基（全体の0.17%）の有無によって、Nrp1とリーリンとの結合が調節されることが明らかになりました。

マウス大脳新皮質において、Nrp1は既知リーリン受容体であるVLDLRと共に表層神経細胞に発現し、これらは複合体を形成することがわかりました。さらに、Nrp1はリーリンとVLDLRとの結合を強める働きをもち、この結合が表層神経細胞の樹状突起発達に必要であることがわかりました（図1）。以上から、Nrp1を介したリーリンの新たな作用メカニズムが、表層に位置する神経細胞の正常な発達を制御することが明らかになりました。

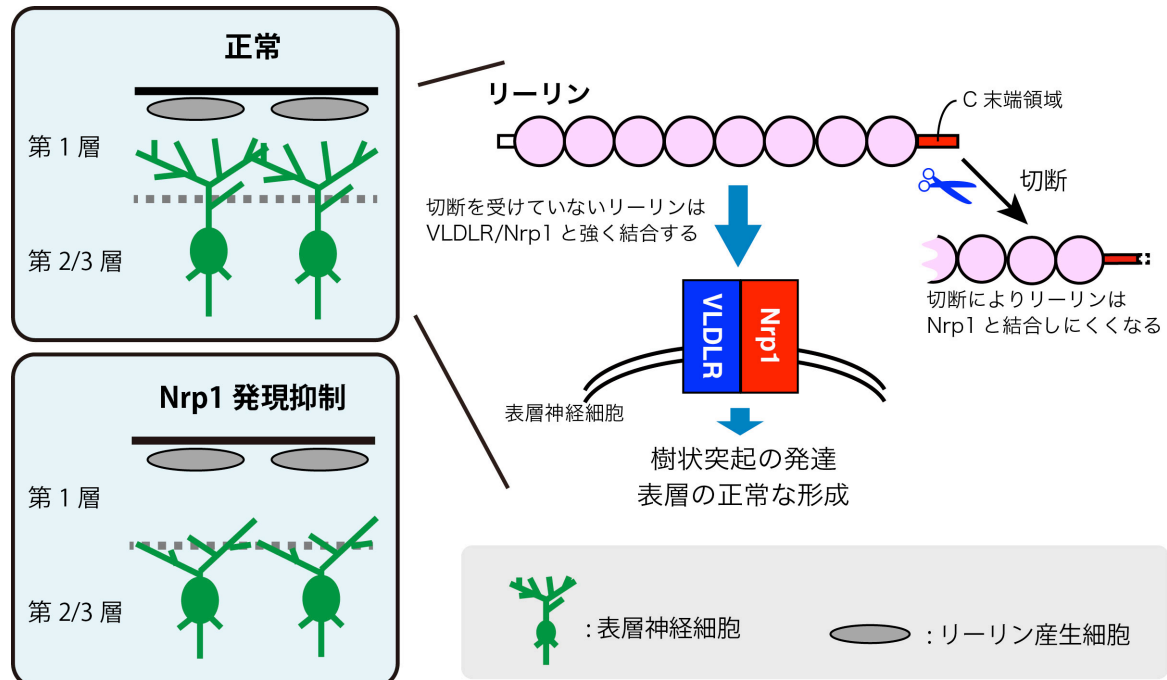


図 1. Nrp1 を介したリーリンの樹状突起発達メカニズム

【本研究のポイント】

- ・リーリンの新規受容体として Nrp1 を発見した。
- ・リーリンと Nrp1 との結合は、リーリンの切断により制御される。
- ・Nrp1 は、リーリンと既知リーリン受容体 VLDLR との結合を強める働きをもつ。
- ・リーリンと Nrp1 との結合は、表層神経細胞の正常な樹状突起発達に必要である。

【研究の意義と今後の展開】

近年、リーリンの機能低下が精神神経疾患の発症に関連することがわかってきました。本研究グループも、脳のわずかな構造異常が、精神疾患様の異常行動のリスクとなることを報告してきました (Sakai et al., 2016)。本研究で得られた成果をもとに、Nrp1 を介したリーリンシグナル伝達の精神病態における重要性が今後明らかになることで、精神疾患の病態解明や新規治療法の開発につながっていくことが期待されます。

【用語解説】

注 1. 樹状突起

神経細胞がもつ構造の一部であり、樹木が枝分かれしたような構造をとる。他の神経細胞からの情報を受け取る役割がある。

【利益相反】

著者には開示すべき利益相反はありません。

【研究助成】

本研究は、JSPS 科学研究費基盤研究 C (河野孝夫 : JP17K08281, JP20K07051、廣田ゆき : JP20K06670、本田岳夫 : JP18K06508)、科学研究費基盤研究 B (服部光治 : JP17H03985, JP20H03384)、科学研究費基盤研究 S (仲嶋一範 : JP20H05688)、新学術領域研究 (仲嶋一範 : JP16H06482)、名古屋市立大学特別研究奨励費 (河野孝夫 : 1922006)、日本二分脊椎・水頭症研究振興財団 (廣田ゆき)、武田科学振興財団 (仲嶋一範)、福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金 (仲嶋一範)、慶應義塾学事振興資金 (仲嶋一範) による助成を受けて行われました。

掲載された論文の詳細

【タイトル】

Reelin-Nrp1 Interaction Regulates Neocortical Dendrite Development in a Context-Specific Manner

(Reelin と Nrp1 の相互作用は、状況特異的な方法で大脳新皮質神経細胞の樹状突起発達を制御する)

【著者】

河野孝夫、石井圭介、廣田ゆき、本田岳夫、牧野誠、川崎能彦、仲嶋一範、服部光治

河野孝夫 (名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野、講師、責任著者)、
石井圭介 (名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野、博士後期課程 1 年)
廣田ゆき (慶應義塾大学医学部解剖学教室、専任講師)
本田岳夫 (慶應義塾大学医学部解剖学教室、専任講師)
牧野誠 (名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野、博士前期課程修了)
川崎能彦 (国立遺伝学研究所、助教)
仲嶋一範 (慶應義塾大学医学部解剖学教室、教授)
服部光治 (名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野、教授、責任著者)

【掲載学術誌】

The Journal of Neuroscience (ジャーナル オブ ニューロサイエンス)
DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1907-20.2020>

【引用文献】

Kohno T, Honda T, Kubo K-I, Nakano Y, Tsuchiya A, Murakami T, Banno H, Nakajima K, Hattori M (2015) Importance of Reelin C-terminal region in the development and maintenance of the postnatal cerebral cortex and its regulation by specific proteolysis. **J Neurosci** 35:4776–4787.

Sakai K, Shoji H, Kohno T, Miyakawa T, Hattori M (2016) Mice that lack the C-terminal region of Reelin exhibit behavioral abnormalities related to neuropsychiatric disorders. **Sci Rep** 6:28636.

【研究に関するお問い合わせ先】

名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野

講師 河野 孝夫

E-mail : tkohno@phar.nagoya-cu.ac.jp

名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野

教授 服部 光治

E-mail : mhattori@phar.nagoya-cu.ac.jp

慶應義塾大学医学部解剖学教室

教授 仲嶋 一範

Tel : 03-5363-3743 FAX : 03-5379-1977

E-mail : kazunori@keio.jp

【広報に関するお問合せ先】

名古屋市立大学 事務局企画広報課広報係

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

Tel:052-853-8328 Fax:052-853-0551

E-mail: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp

URL:<https://www.nagoya-cu.ac.jp/>

慶應義塾大学 信濃町キャンパス総務課

東京都新宿区信濃町 35

Tel:03-5363-3611 Fax:03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

URL:<http://www.med.keio.ac.jp/>