

2020年6月16日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

精神神経疾患の関連分子が神経細胞を正しく配置させるしくみを発見

一脳形成の複数の過程を単一分子がコントロールできるメカニズムを解明一

慶應義塾大学医学部解剖学教室の廣田ゆき専任講師と仲嶋一範教授は、脳の形作りを制御しさまざまな精神神経疾患との関連が示唆されている分子リーリンが、脳の形成過程において、神経細胞の VLDLR 受容体に作用することで神経細胞を適切な位置で停止させ、神経細胞を正しく配置させることを、同受容体欠損マウスを用いて明らかにしました。

脳の機能は、多くの神経細胞が作るネットワークによって担われています。そのネットワークが正しく作られるためには、脳の形成過程において神経細胞が適切な位置に配置されることが重要です。神経細胞は脳の深部で生まれて脳表面へと移動しますが、リーリンを欠損したマウスでは正常な細胞移動が行われず、この分子の異常はヒトの精神神経疾患とも関連することが知られています。リーリンの機能は、神経細胞を特定の場所に移動させ集める「集合」と、適切な場所に留置する「停止」の両方があるとされ、本研究グループの先行研究ではリーリンと神経細胞の ApoER2 受容体が作用し移動神経細胞を集合させることを報告しました。今回、リーリンが神経細胞上のもう一つの受容体である VLDLR を介してその移動を適切な位置で停止させることを示し、リーリンが神経細胞移動の複数の過程で、異なる受容体に作用することにより「集合」「停止」の2種類の制御をすることを明らかにしました。

さまざまな精神神経疾患の背景に、脳の形成過程における神経細胞の配置異常などの微細な障害が存在している可能性が近年注目されており、本成果は今後それらの疾患の病態解明と治療法の開発に貢献することが期待できます。

この研究成果は2020年6月15日（英国時間）に「Development」誌オンライン版に掲載されました。また、掲載号の紹介記事“Research Highlight”にて紹介されます。

1. 研究の背景と概要

脳が作られる際に、神経細胞は脳の深部の脳室と呼ばれる空間に面した場所で誕生し、脳の表層に向かって移動します。移動している神経細胞は、環境からさまざまな情報を受け取りながら、正しい場所へと配置されることが知られています。脳の最表層に豊富に存在する細胞外糖タンパク質リーリンは、さまざまな精神神経疾患との関連が知られており、移動する神経細胞に働きかけてその移動をコントロールする働きをもちます。リーリンを完全に欠損したヒト患者では脳のしわが失われる滑脳症となり、重篤な小脳形成不全も呈します。リ

リーリンは 2 種類の受容体と結合して働きますが、これら受容体の機能の違いについては説明が遅れていました (図 1)。

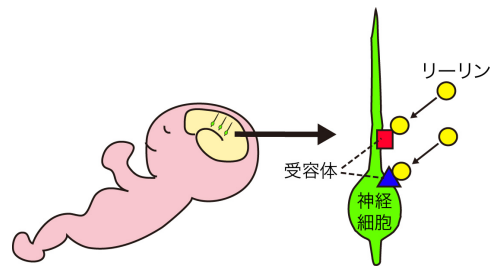


図 1. 形成中の脳内で、リーリントタンパク質は神経細胞上の 2 種類の受容体に作用しますが、受容体間の働きの違いは不明でした。

2. 研究内容と成果

まず、2 種類の受容体が別の機能を持つのかを調べるために、リーリンを人為的に本来とは異なる場所で (異所的に) 発現させる実験系を用いました。形成途中のマウス脳にリーリンを人為的に発現させると、神経細胞はその異所的に発現したリーリンの周囲に集まって細胞凝集塊を作ることを、以前私たちの研究室で見出しました。その際、神経細胞はリーリンが濃縮して存在する中心部分には侵入せず、その周囲に規則正しく整列して凝集塊を作ります。リーリンの受容体のうち ApoER2 を欠損したマウスでリーリンを人為的に発現させると、神経細胞はリーリンに反応せず集合しないことを私たちは以前報告しました。今回の研究では、もう一つの受容体である VLDLR を欠損したマウスを用いて調べたところ、神経細胞はリーリンに反応して集合するものの、正しい位置に停止できず不規則に並ぶことがわかりました。また VLDLR を欠損したマウスの発生過程の脳でも、神経細胞が本来停止すべき位置で停止せずそれを越えてしまうこともわかりました。これらの結果は、リーリンは神経細胞に対して、まず ApoER2 を介して集合させ、次に VLDLR を介して正しい位置に留まらせて整列させることを示しており、同じ分子が 2 種類の受容体を使い分けることで別の働きをしていることが明らかになりました (図 2)。

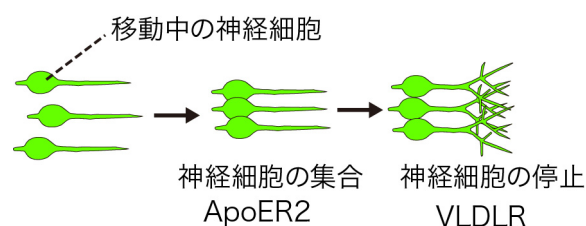


図 2. リーリンは神経細胞に対して、まず ApoER2 を介して集合させ、次に VLDLR を介して正しい位置に留まらせて整列させることが明らかになりました。

3. 研究の意義と今後の展開

神経細胞が適切に移動して脳を形作るためには、多数のステップが厳密にコントロールされることが不可欠であり、その各ステップの破綻は重篤な疾患を引き起こします。これまでの研究ではリーリンの 2 種類の受容体は同じ機能を重複して持っていると考えられていまし

たが、今回の研究ではそれを覆し、同一の分子が神経細胞の集合と配向決定という別個の重要なステップを、2種類の受容体を使い分けることによってコントロールしていることを明らかにしました。今後、受容体の使い分けを可能にする仕組みを解明することで脳作りの基盤の理解につながると期待されます。さらに、神経細胞の配置異常が背景に存在するとして注目されている各種精神神経疾患の新たな病態の解明や治療法の開発に貢献する重要な知見となると考えられます。

4. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16H06482、17K07415、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団、慶應義塾学事振興資金、慶應義塾福澤基金の助成により行われました。

5. 論文

タイトル : VLDLR is not essential for Reelin-induced neuronal aggregation but suppresses neuronal invasion into the marginal zone.

タイトル和訳 : VLDLR はリーリンによって引き起こされる神経細胞の凝集には不可欠ではないが、辺縁帯内への神経細胞の進入を阻止する。

著者名 : 廣田ゆき、仲嶋一範

掲載誌 : Development

DOI : 10.1242/dev.189936

※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、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室
教授 仲嶋 一範 (なかじま かずのり)
TEL:03-5363-3743 FAX 03-5379-1977
E-mail: kazunori@keio.jp
<https://www.nakajimalab.com/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課:鈴木・山崎
〒160-8582 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
<http://www.med.keio.ac.jp/>
※本リリースのカラー版をご希望の方は
上記までご連絡ください。