

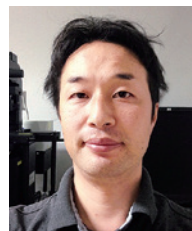


発達期シナプス刈り込みを制御する分子機構の解明

東京大学大学院医学系研究科神経生理学教室

上阪 直史

(2014年度 日本生理学会奨励賞 受賞)



生まれたばかりの動物の脳には成熟動物の脳と比較して、過剰にシナプスが存在する。生後の発達過程において、このうち必要なシナプスは強化・維持され、不要なシナプスは除去される。この過程は“シナプス刈り込み”とよばれており、生後の発達期において、生育環境に適応するように神経回路を最適化する仕組みと考えられている。これまでの研究により、シナプス刈り込みにはシナプス後部の神経細胞の神経活動や分子が必要なことが証明されている。しかし、シナプス後部の神経細胞の神経活動や分子がどのようにしてシナプス前部に働きかけ、シナプスを強化・維持するあるいは除去するのかが不明であった。特に、シナプス後部の細胞からシナプス前部へと直接伝えられるシグナル（逆行性シグナル）の分子実体は長い間不明であった。

このようなシグナル分子を同定するために、本研究では、シナプス刈り込みのメカニズム解明に先導的役割を果たしている小脳の登上線維-プルキンエ細胞シナプスに着目した。登上線維は延髄の下オリーブ核の神経細胞の軸索であり、小脳に入り、プルキンエ細胞に直接興奮性シナプスを形成する。生まれたばかりの動物では、5本以上の登上線維が各プルキンエ細胞の細胞体にシナプスを形成しているが、生後発達を通して刈り込まれ、大人の動物ではわずか一本の強力な登上線維が、細胞体から張り出した樹状突起にシナプスを形成している。

申請者は、申請者が開発したレンチウイルスノックダウンベクターと延髄-小脳の共培養標本を用い、登上線維-プルキンエ細胞シナプスの刈り込みに関わるシグナル分子を探索した。その結果、活動依存性分子 Arc とセマフォリンファミリーの

2つの分子、Sema3A と Sema7A が候補にあがった。そこで生後発達期のマウス小脳で Arc, Sema3A, Sema7A の発現をノックダウンすることで、さらに解析を進めた。その結果、Arc はプルキンエ細胞の神経活動に依存して発現が上昇し、生後13日目以降のシナプス除去を促進し、Sema3A は生後8日目から登上線維シナプスを強化・維持し、Sema7A は生後15日目から弱い登上線維のシナプス除去を促進していることが明らかとなった [1, 2]。さらに、Sema3A と Sema7A はシナプス後部の細胞であるプルキンエ細胞からシナプス前部である登上線維に直接シグナルを伝え、シナプスを強化、除去している逆行性シグナル分子であることが見出された。

近年、統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神神経疾患にシナプス刈り込み異常が関わる可能性が示されている。興味深いことに、今回明らかにしたセマフォリン分子やその受容体は自閉スペクトラム症や統合失調症に関わる可能性が報告されている。今後、さらにシナプス刈り込みの分子機構を調べることで、精神神経疾患の病因解明につながることを期待される。

略歴

2001年、大阪大学基礎工学部卒業。2006年、大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程 修了 理学博士（山本亘彦教授）。2006年より大阪大学・東京大学（狩野方伸教授）でシナプス刈り込みのメカニズムを研究している。

1. Mikuni T et al. *Neuron* **78**: 1024-1035, 2013.
2. Uesaka N et al. *Science* **344**: 1020-1023, 2014.