



脳内神経回路の再編の基盤となるメカニズムを発見 —シナプス形成分子Cbln1は神経活動に応じてライソソームから分泌される

研究者所属・職名：医学部・教授

ふりがな ゆぎき みちすけ

氏名：柚崎 通介

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「補体ファミリー分子によるシナプス形成・維持・除去と可塑性制御機構の解明」\(2015-2019\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「発達期と成熟後のスクラップ&ビルドによる小脳神経回路の動的制御」\(2016-2020\)](#)

分野：シナプス、神経生理

キーワード：シナプス形成、小脳、可塑性、ライソソーム、エキソサイトーシス、平行線維

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

私たちの脳内では、約1000億個の神経細胞が、1000兆個におよぶシナプスによって互いに結合して神経回路を構築する。経験や学習に応じて、シナプスは生涯にわたって改変されるが、その詳細な仕組みについてはよく分かっていない。私たちは運動に関連した学習や記憶を担う小脳をモデルとして、この仕組みを研究してきた。小脳では顆粒細胞の軸索（平行線維）とプルキンエ細胞がシナプスを形成する。これまでに顆粒細胞が分泌するCbln1がこのシナプス形成を制御することを報告した（図1；Science, '10, '16）。しかしCbln1がどのようにして顆粒細胞から分泌されるのかは不明のままであった。

- 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

蛍光タンパク質とCbln1との融合タンパク質を顆粒細胞に発現させることによって、Cbln1の合成・輸送・分泌過程を生きた神経細胞において蛍光イメージングによって明らかにした（図2）。pHの変化によって蛍光強度が変化する蛍光タンパク質を用いることによって、Cbln1周囲のpH環境を明らかにできるように工夫した。一方、蛍光タンパク質と融合させることによって、これらの過程に人為的な影響を及ぼさないかを確認する点に苦労した。

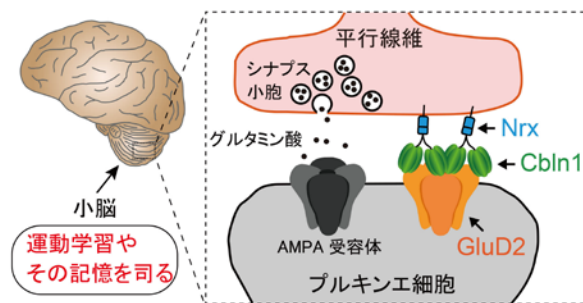


図1 平行線維—プルキンエ細胞シナプス



脳内神経回路の再編の基盤となるメカニズムを発見

—シナプス形成分子Cbln1は神経活動に応じてライソソームから分泌される

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

顆粒細胞の軸索（平行線維）内には、神経伝達物質であるグルタミン酸を含むシナプス小胞が存在する。神経活動に応じてシナプス小胞が分泌されることによって、シナプスを越えて神経細胞の興奮が伝達される。面白いことに、Cbln1も小胞に含まれ、神経活動に応じてゆっくりと平行線維から分泌されることが分かった（Neuron, 2019; 図2）。しかし、Cbln1はシナプス小胞には含まれず、タンパク質分解酵素であるカテプシンB（CatB）とともに分泌されることが判明した（図2）。CatBは、細胞内の不要なタンパク質を分解する場であるライソソームに局在する。実際に、ライソソームから細胞外への分泌過程を人為的に阻害すると、神経活動に応じたCbln1とCatBの分泌がともに抑えられ、マウス小脳においてシナプスのもととなる部分の数が減少した。つまり、Cbln1はライソソームに局在し、神経細胞が活動するとタンパク質分解酵素CatBと共に細胞外に分泌され、何らかの細胞外基質を破壊し（スクラップ）、そしてシナプスを創造（ビルド）することで神経回路形成を促進すると考えられる（図3）。

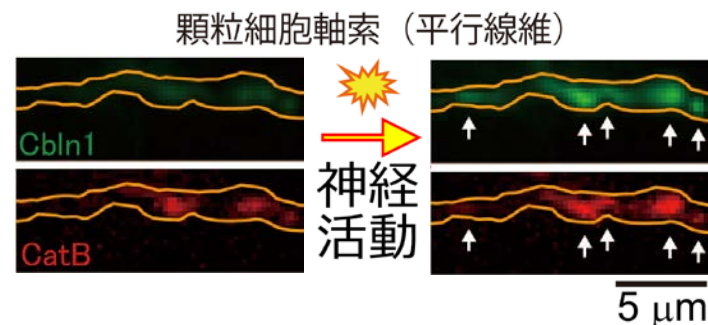


図2 神経活動に応じたCbln1の分泌
Cbln1（緑）とCatB（ライソソーム酵素;赤）は神経活動に応じて平行線維より分泌（矢印）される。

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

細胞内に存在するさまざまなタンパク質分解酵素は、必要なタンパク質を分解してしまわないように、ライソソームという小胞の中に隔離されている。ライソソームが内容物を細胞外に放出する「ライソソーム分泌」は、造血系細胞等ではよく知られている。神経細胞において、シナプス形成分子Cbln1がこのメカニズムによって分泌されているという今回の発見は、シナプス形成時には細胞外基質の破壊を伴うことを示唆しており、極めて興味深い。ライソソーム分泌は、神経細胞による新しいシグナル伝達機構として、他の分子にも使われている可能性がある。

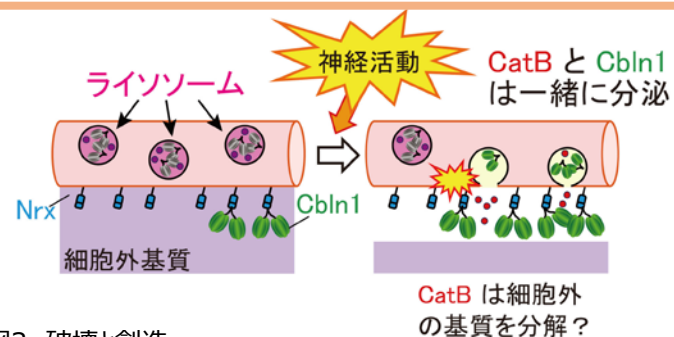


図3 破壊と創造
シナプスを形成するための分子Cbln1は、細胞外基質を分解できる酵素CatBとともに分泌される