

自己評価報告書

平成 23 年 2 月 11 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究 (S)

研究期間：2008~2012

課題番号：20670003

研究課題名 (和文) 神経機能制御における小胞膜輸送システムの関与

研究課題名 (英文) Molecular mechanisms for neuronal function via vesicular trafficking

研究代表者

白根 道子 (SHIRANE MICHIKO)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号：90398082

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学

1. 研究計画の概要

小胞膜輸送は、膜小胞に特異的な分子を積載し選択的な細胞内輸送を行うシステムであり、細胞の活動に重要な基本機能のひとつである。神経細胞は他の細胞と異なり、特殊な形態を形成しかつ特殊な小胞分泌を行うため、神経特異的な膜輸送システムが存在すると考えられる。神経特異的な小胞膜輸送システムは、神経突起形成や神経伝達物質分泌などの神経機能制御に重要であるが、その詳細な機構には未解明な部分が多い。

神経突起が形成される際には、細胞膜成分を取り込み、集め、限定方向へ送り出す、膜のリサイクリング機構が促進されるが、われわれは膜リサイクリングを制御する新規分子の同定と機能解析とにより、神経突起形成に重要な小胞膜輸送システムの分子機構を明らかにした。さらにその小胞膜輸送システムは、脂質やタンパク質の選択的輸送により神経機能の制御にも関与していることが示唆されている。本研究では、神経機能調節における小胞膜輸送システムの関与について、その全体像および詳細な分子機構を解明し、さらに神経疾患との関連を解明することを目指す。

2. 研究の進捗状況

われわれが発見したプロトルーディン (遺伝子名：zfyve27) は、神経細胞内で Rab11

依存的リサイクリングエンドソーム輸送を制御する膜タンパク質である [Shirane and Nakayama, Science, 2006]。また、遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary spastic paraplegia, HSP) の患者家系でプロトルーディンの遺伝子変異が報告され、プロトルーディンが神経機能維持に重要であることが示唆されている。HSP の原因遺伝子 (SPG) は現在までに 46 個報告されており (SPG1-46)、プロトルーディンは SPG33 である。HSP は、細胞内小胞輸送の異常により長い軸索を有する神経細胞、すなわち皮質脊髄路の運動神経が変性する進行性の神経疾患であるが、近年、視覚障害・聴覚障害・精神遅滞・痴呆などを伴う HSP の報告が増えつつある。以上の背景をふまえて、本研究で以下の進展があった。

神経における Rab11 依存的リサイクリングエンドソームの機能として、軸索輸送の他に神経シナプス後部の樹状突起スパイン内における AMPA 受容体の輸送調節が知られており、高次脳機能と直接関連する機構として近年注目されている。プロトルーディンは脂質結合モチーフである FYVE ドメインを有しているが、われわれはプロトルーディンの結合脂質として硫酸化糖脂質のスルファチドを発見した。スルファチド欠損マウスも神経麻痺を呈することが報告されている。そしてプロトルーディンとスルファチドの結合が樹状突起スパインにおける小胞輸送システムに重要であることを見いだした。さらに、樹状突起スパインにおけるプロトルーデ

イン・Rab11・スルファチドによる小胞輸送の分子機構と生理的役割について詳細に解析した結果、それらの結合により、LTP シグナル依存的に樹状突起スパインの成熟と AMPA 受容体の輸送が促進されることが明らかになった。

3. 現在までの達成度

以下の理由で当初の計画以上に進展している。

Spastin (=SPG4), Atlastin (=SPG3A), REEP1 (=SPG31)は、HSP の 50%以上で変異が同定されている 3 大原因遺伝子であるが、最近 3 つに共通する分子メカニズムが報告された。すなわちいずれも ER 膜を湾曲させる作用を有し (membrane curvature)、チューブ状 ER 形成に寄与している。そして、HSP の原因が脂質二重膜の曲率調節に由来する ER 膜構造と深く関与していることが示唆された。

本研究により、プロトルーディンは、Spastin、Atlastin と結合する膜タンパク質であることが確認され、さらに、膜トポロジー解析によりプロトルーディン自身も membrane curvature であることが示唆され、HSP の原因解明への手掛かりがつかめた。

4. 今後の研究の推進方策

現在、プロトルーディンと高次脳機能との関係を解析しており、プロトルーディンノックアウトマウスで LTP の減弱が見られている。さらに LTP シグナル依存的な輸送制御機構が解明されつつある。今後、これらに焦点を当て、神経疾患、精神疾患の原因解明と治療への応用へ繋げていきたい。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

① Shirane, M., Ogawa, M., Motoyama, J., Nakayama, K.I.: Regulation of apoptosis and neurite extension by FKBP38 is required for neural tube formation in the mouse. Genes Cells., 13:635-651 (2008) 査

読有

② Saita S., Shirane M., Natsume T., Iemura S., Nakayama KI.: Promotion of Neurite Extension by Protrudin Requires Its Interaction with Vesicle-associated Membrane Protein-associated Protein. J. Biol. Chem., 284: 13766-13777 (2009) 査読有

③ 白根道子: 「リサイクリング小胞輸送による神経突起形成の機構」蛋白質核酸酵素増刊号 メンブレントラフィックの奔流 53: 2202-2206 (2008) 査読無

④ 白根道子: 「FKBP38 と相互作用するタンパク」生体の科学 59: 548-552 (2008) 査読無

[学会発表] (計 10 件)

① Shirane, M. and Nakayama, I.: Protrudin regulates Rab11-dependent synaptic function via interaction with sphingolipid, Hot Spring Harbor Symposium (2010.8.20、福岡)

② 白根道子、プロトルーディン変異マウスにおける神経疾患と小胞輸送との関連, G 蛋白質シグナル公開シンポジウム (2009.3.14、福岡)

③ Shirane, M. and Nakayama, I.: Mice deficient in protrudin display spastic paraplegia: implications for neuron-glia interaction via sphingolipid binding, Neuro 2009 (2009.9.16、名古屋)

④ 白根道子、脂質のトラフィックによる神経機能制御, メンブレントラフィック・細胞内ロジスティクス合同シンポジウム (2009.1.29、東京)

⑤ Shirane, M.: Protrudin Interacts with Rab11-GDP and Induces Neurite Formation by Directional Membrane Trafficking, NAIST-GCOE International Symposium (2008.1.16、奈良)

[その他]

ホームページ

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou/index.html>