

平成27年度(基盤研究(S)) 研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

生物系(総合生物)



研究課題名 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

慶應義塾大学・医学部・教授 ゆざき みちすけ
柚崎 通介

研究課題番号: 15H05772 研究者番号: 40365226

研究分野: 神経科学

キーワード: ニューロン、シナプス、神経回路、補体、グルタミン酸受容体

【研究の背景・目的】

ヒトの脳を構成するシナプスは発達期に形成されるとともに、神経活動に応じて生涯にわたって改変され続ける。この過程の理解は、脳の作動原理やさまざまな精神・神経疾患の病態を解明するために必須である。

近年、自然免疫系において異物認識と除去のための最初の過程に働く補体 C1q に似た分子が、免疫系のみでなく、糖・脂質代謝を制御することが注目されている。私たちは補体ファミリーに属する Cbln1 や C1ql1 が、神経系においてシナプス形成・維持を行うことを世界に先駆けて発見した。

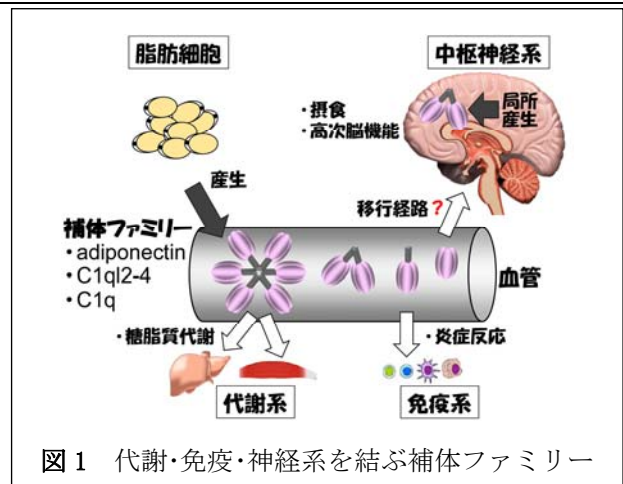
本研究では、小脳・海馬の神経回路において、補体ファミリーがどのようにシナプス形態と機能を制御するのかを明らかにする。またこれらの分子群が神経活動・炎症・代謝経路によってどのように調節されるかを明らかにすることにより、神経系・免疫系・代謝系を結ぶ新しい分子機構の解明を目指す。

【研究の方法】

小脳は協調運動や運動に関連する記憶・学習の場であり、2つの主要な入力線維(平行線維と登上線維)がプルキンエ細胞とシナプスを形成する。これらのシナプスではそれぞれ Cbln1, C1ql1 がシナプス形成と機能を制御すると考えられている。一方、海馬はエピソード記憶に必須の部位である。海馬への主要な入力である貫通線維が歯状回顆粒細胞および CA1 錐体細胞と形成する2つのシナプスおよび、歯状回顆粒細胞-CA3 錐体細胞シナプスにおいては、Cbln1, Cbln4, C1ql2, C1ql3 が働くと考えられる。これらのシナプスにおいて、補体ファミリー分子がどのような分子機構を介してシナプスの形成・維持とシナプス可塑性を制御するのかを解明する。

補体ファミリー分子は、神経活動に応じて発現や分泌が調節される。さらに補体ファミリー分子のいくつかは脂肪細胞などの末梢臓器からも分泌され脳に到達する。そこで脳・末梢組織における補体ファミリー分子の分泌制御機構を明らかにし、また中枢神経系と末梢臓器における受容体を同定することによって、神経系・免疫系・代謝系などの多系統間の恒常性維持機構の一端を解明する(図1)。

また、補体ファミリーによるシグナル伝達機構を外的に調節できるタンパク質を設計することによって、個体レベルでの神経回路と個体行動を制御することを目指す。



【期待される成果と意義】

補体ファミリー分子の作用機序が明らかになることによって、発達時のみでなく、成熟後の脳においてシナプスがどのように形成され、そして維持されたり、失われたりするのかが、また代謝系や免疫系とどのように連動するのか、という根源的な問題の理解が進むことが期待される。したがって本研究の成果は、正常な脳の機能を理解し、精神・神経疾患の新しい治療法の創出に繋がることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kakegawa W, Mitakidis N, Miura E, Abe M, Matsuda K, Takeo YH, Kohda K, Motohashi J, Takahashi A, Nagao S, Muramatsu SI, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M. Anterograde C1ql1 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. *Neuron*, 85:316-329, 2015.
- Matsuda K, Miura E, Miyzaki T, Kakegawa W, Emi K, Narumi S, Fukazawa Y, Ito-Ishida A, Kondo T, Shigemoto R, Watanabe M, Yuzaki M. Cbln1 is a ligand for an orphan glutamate receptor $\delta 2$, a bidirectional synapse organizer. *Science*, 328: 363-368, 2010.

【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度 135,800千円

【ホームページ等】

<http://www.yuzaki-lab.org>