

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 細胞外足場タンパク質によるシナプス・非シナプス機能制御機構の解明

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

ゆざき みちすけ

柚崎 通介

研究課題番号： 20H05628 研究者番号：40365226

キーワード： ニューロン、シナプス、神経回路

【研究の背景・目的】

神経細胞は「シナプス」と呼ばれる接着構造によってお互いに結合してさまざまな神経回路を構成する。多くの精神・神経疾患ではシナプスに異常がみられることから、シナプス形成を担う分子群の解明は基礎・臨床神経科学における最重要課題の一つである。

近年、私たちは新しいシナプス形成分子として、細胞外足場タンパク質 (Extracellular Scaffolding Proteins: ESP) という概念を確立した。ESP は神経細胞やグリア細胞から分泌されて、シナプスにて足場として働く。ESP は従来のシナプス形成分子とは異なり、生涯にわたって、神経活動に応じてシナプス再編やシナプス機能を制御する。さらに、神経細胞間や、神経細胞と非神経細胞の間には典型的なシナプスとは異なった接着構造が存在し、ESP はこのような非シナプス性接着構造にも関与することがわかってきた。

本研究では、シナプスおよび非シナプス性接着構造において機能するさまざまな ESP のシグナル伝達機構の解明を進め、さらに ESP の結晶構造を元にして人工的コネクターを開発することによって、神経回路網や非シナプス性接着構造の生理的機能を明らかにし、新しい観点から脳の動作原理および精神・神経疾患の病態の解明を進める。

【研究の方法】

ESP に属するシナプス形成分子として、補体ファミリー分子 (C1q, Cbln1-4, C1ql1-4) や神経ペントラキシン (NPs: NP1, NP2, NPR) が分かっている。本研究では ESP の中でも重要な役割を果たすにもかかわらず、シグナル伝達機構の解明が遅れている C1q、Cbln2、Cbln4、NPs に焦点を当て、それぞれの受容体を同定し機能発現機構を解明する。

また、これまでに非シナプス性接着構造を見出した3つの脳部位 (扁桃体延長領域・線条体・小脳) に焦点を当て、それぞれの接着構造に関与する分子を同定し、非シナプス性接着構造がもつ生理的意義を、神経回路および個体行動レベルにおいて解明する。

これまでに Cbln1 と NP1 の構造的特徴を活かした人工シナプスコネクターCPTXを開発した (図1)。CPTXを小脳失調・アルツハイマー病・脊髄損傷のモデルマウスに投与すると、急速にシナプス形成を誘導することによって、それぞれの病態を回復させた。さらに他の ESP の機能と構造の解明を進めることによって新たな人工シナプスコネクター分子の開発を進め、シナプスや非シナプス性接着構造を特異的に操作することにより、精神・神経疾患や発達障害モデ

ルマウスの病態解明と治療方法の探索を進める。

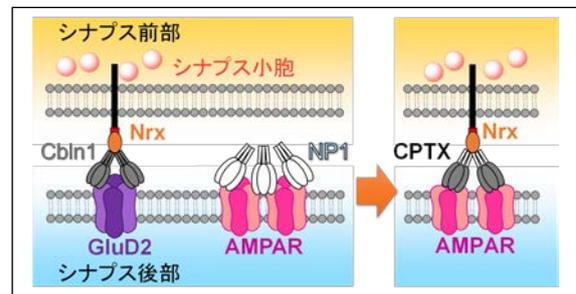


図1 人工シナプスコネクターCPTXの開発

【期待される成果と意義】

近年多くの ESP が報告されているが、その作用や分子機構には不明な点が多い。ESP の受容体や機能の解明を進める本研究によって、シナプス形成・維持機構の理解が大きく進むことが期待される。

非シナプス性接着構造は、中枢神経系におけるアセチルコリン、ドーパミン、セロトニンなどによる遅い神経伝達経路や、腸管や心臓など多彩な効果器を支配する自律神経系にもみられる。シナプスにおいて確立した ESP 研究技術基盤を活かして、これらの非シナプス性接着構造の解明を進めることにより、多くの関連領域に大きなインパクトを与えることができる。と期待される。

また、多くの ESP の構造的知見を蓄積することによって、多彩なシナプス・非シナプス性接着に対する特異性を有する人工コネクターのツールキット開発を進めることによって、精神・神経疾患に対する新しい治療法の開発に繋がることを期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H, (他 18 名), Yuzaki M. A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. *Science* 369, eabb4853, 2020.
- ・ Yuzaki M. Two Classes of Secreted Synaptic Organizers in the Central Nervous System. *Annu Rev Physiol* 80:243-262, 2018.

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 463,200千円

【ホームページ等】

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