



## 神経細胞のかたちづくりの仕組みを解明

### —LKB1 酵素が神経突起の空間配置をコントロール—

慶應義塾大学医学部生理学教室の桑子賢一郎特任准教授と岡野栄之教授は、神経細胞がその神経突起を正しく空間配置し、機能的な神経回路網をつくるための重要なメカニズムを発見しました。

精巧な脳神経回路網は、運動・知覚・学習・記憶などのさまざまな脳機能を担う基盤であり、その異常は精神疾患などの多くの病気の要因となるとされています。神経回路網が正しくつくられるためには、それぞれの神経細胞が発生の設計図に従って神経突起を適切にかたちづくり、適切に接続されることが必須となります。他の神経細胞から信号を受け取る働きを持つ樹状突起は、複雑に分岐した形状であり、これらが互いに交差しないように空間配置されることで正しい回路接続が可能になります。しかし、これまで樹状突起の空間配置を制御する仕組みは多くが謎のままとなっていました。今回、運動制御を担う神経細胞であるマウス小脳プルキンエ細胞をモデルとして実験を行った結果、リン酸化酵素 **LKB1** が細胞表面分子の樹状突起への配置を制御しており、これにより樹状突起の交差や接触が防がれ樹状突起の正しい空間配置が確立されていることを発見しました。

本研究は、神経突起の機能的なかたちづくりにおける分子機構を明らかにし、また、今後の iPS 細胞を用いた神経再生医療において、形態制御を介し移植神経細胞の機能向上に貢献することが期待されます。

本研究成果は「Cell Reports」オンライン版で2018年9月11日（火）（米国東部時間）に公開されました。

#### 1. 研究の背景と概要

神経細胞は、軸索（注1）および樹状突起（注2）とよばれる2種類の突起構造を持っており、これらの神経突起が接続されることにより神経回路が形成されています。神経細胞から1本長く伸びた軸索は遠く離れた領域まで到達し、そこに存在する標的神経細胞の樹状突起に接続します。脳内の無数の神経細胞があらかじめ決められた通りに回路網を構築し、その中で“信号”を伝達して情報として処理することで、記憶や知覚などの多様な脳機能が生み出されます。

樹状突起は他の神経細胞の軸索から信号を受け取る入力装置であり、1つの神経細胞から複雑に枝分かれしながら伸びる複数の樹状突起が空間内で交差しないかたちをとることで、

軸索の正しい接続、そして効率の良い情報伝達を可能にしていると考えられています。このような樹状突起の空間配置は「樹状突起の自己回避」とよばれ、線虫から哺乳類までみられる普遍的な機構です。また、小脳プルキンエ細胞（注 3）の「樹状突起の自己回避」機構に異常のある遺伝子改変マウスでは顕著な歩行障害が報告されており、樹状突起の正しい空間配置が神経機能に極めて重要であることが示されています。しかし、樹状突起の自己回避機構を制御する分子メカニズムは解明が遅れていました。

## 2. 研究の概要と成果

本研究では、小脳のプルキンエ細胞をモデルとして、樹状突起の空間配置、特に「自己回避」の仕組みを明らかにすることを目指した研究を行いました。プルキンエ細胞は、運動制御などを担う重要な神経細胞で、極めて複雑に分岐した 1 本の大きな樹状突起を持っています（図 1）。

研究グループは、細胞内のさまざまな現象を制御するリン酸化酵素群（注 4）に着目し、それらの機能を阻害する変異タンパク質を生体内のプルキンエ細胞に発現させる実験を行い、樹状突起の自己回避機構に関わる分子を探索しました。その結果、代謝や細胞増殖など非常に多岐にわたる機能を持つ主要なリン酸化酵素 LKB1 の機能を阻害するとプルキンエ細胞の樹状突起の交差が多発する異常が起こることがわかりました。そこで、LKB1 を欠失させたプルキンエ細胞で樹状突起の形態を検証したところ、樹状突起の長さや分岐数などの全体的な構造に異常はみられませんでした。樹状突起の交差数が正常プルキンエ細胞の約 10 倍に増加していることがわかりました（図 2）。

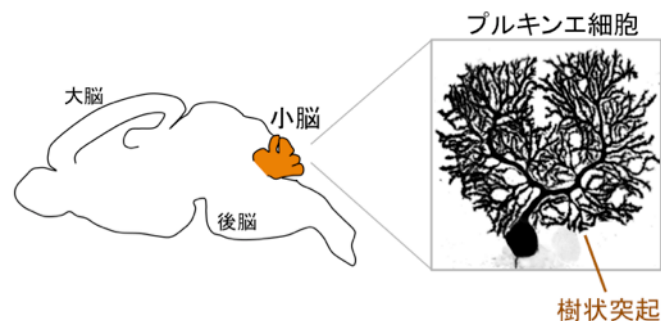
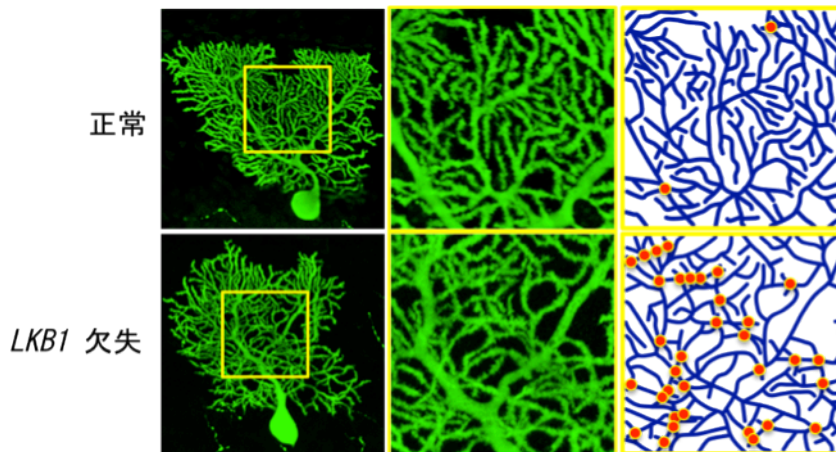


図 1 マウス脳(断面図)と発生期の小脳プルキンエ細胞

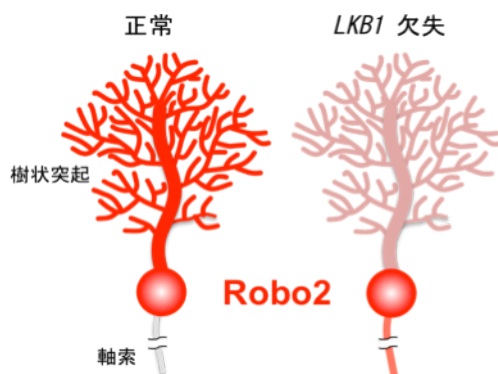
このことは、LKB1 が樹状突起の自己回避機構を制御していることを示しています。さらに、LKB1 の下流で SIK1 および SIK2 というリン酸化酵素が働いていること、そしてこの LKB1-SIK1/2 リン酸化酵素経路の機能を阻害すると、反発作用によって樹状突起の交差を防ぐ細胞表面分子として知られている Robo2 の樹状突起内の発現量が顕著に減少することがわかりました（図 3）。これらの結果から、LKB1-SIK1/2 リン酸化酵素経路の働きによって Robo2 が樹状突起で正常に配置され、これにより樹状突起の反発が起こり、交差のない樹状突起の空間配置が確立されることが明らかになりました（図 4）。

これまで、ショウジョウバエや線虫などのモデル生物を中心に、樹状突起の自己回避に関わる細胞表面分子群が同定されてきました。樹状突起の自己回避を確立するためには、それらの細胞表面分子を発生過程の適切な時期に正しく樹状突起に配置することが必須となりま

すが、その制御機構はこれまで不明でした。本研究により、LKB1 を中心としたリン酸化酵素経路が細胞表面分子 Robo2 の樹状突起への配置に機能しており、これにより樹状突起の適切な空間配置において重要な役割を担っていることが初めて明らかになりました。この LKB1 経路あるいは関連するリン酸化酵素がさまざまな神経細胞の樹状突起の空間配置を広く制御している可能性も考えられ、今後の研究によってその説明が大いに期待されます。

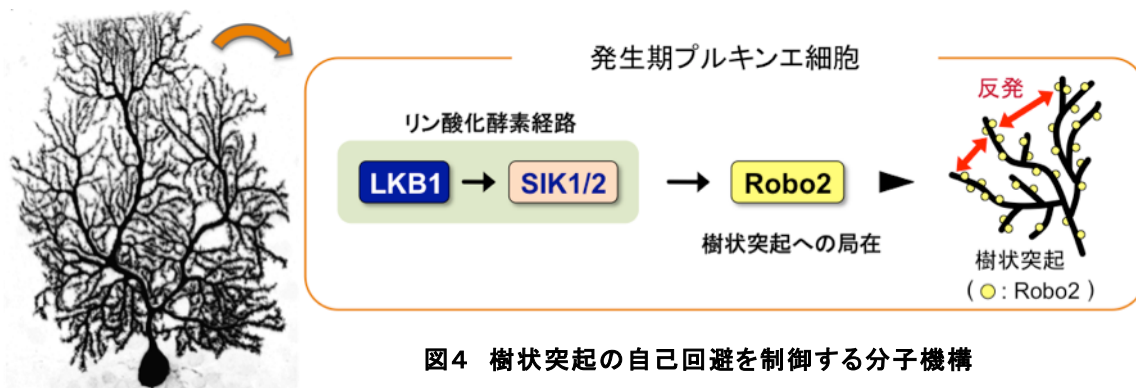


**図2 LKB1 欠失プルキンエ細胞における樹状突起の空間配置の異常**  
 正常プルキンエ細胞の樹状突起は、基本的に互いが交差を避け、重ならないように空間配置される。LKB1 を欠失したプルキンエ細胞では樹状突起の交差が著しく増加する。黄色四角: 拡大図、赤丸: 樹状突起の交差部位



**図3 LKB1 欠失プルキンエ細胞における Robo2 の局在異常**

正常プルキンエ細胞では、Robo2 は樹状突起に局在し、軸索には存在しない。一方、LKB1 を欠失したプルキンエ細胞では、Robo2 は樹状突起で著しく減少し、軸索内に異常に局在する。このことから、LKB1 が Robo2 の樹状突起への選択的な局在を制御していると考えられる。



**図4 樹状突起の自己回避を制御する分子機構**

### **3. 研究の意義・今後の展開**

神経細胞を正しくかたちづくるための分子機構の解明は、高度に発達したヒトの脳の構造と機能を理解する上で重要な課題です。本研究は樹状突起の複雑な形状を機能的なものにかたちづくるために必要な分子機構を明らかにし、神経回路の形成に関する研究を前進させました。今後、本研究で得られた知見をさまざまな種類の神経細胞で検証していくこと、またリン酸化酵素経路がどのようなメカニズムで細胞表面分子を樹状突起へ配置しているのかを解明していくことで、“脳をつくる”仕組みの理解に繋がる研究となることが期待されます。

さらに、本研究成果は、将来の iPS 細胞を用いた神経再生医療において、移植神経細胞の「かたち」をコントロールしてより機能的な神経回路を再構築するための重要な知見となると考えられます。

### **4. 特記事項**

本研究は、JSPS 科研費 JP16K14581、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュートの支援によって行われました。

### **5. 論文**

英文タイトル：The LKB1-SIK Pathway Controls Dendrite Self-avoidance in Purkinje Cells

タイトル和訳：LKB1-SIK リン酸化酵素経路がプルキンエ細胞の樹状突起の自己回避を制御する

著者名：桑子賢一郎、岡野栄之

掲載誌：Cell Reports オンライン版

#### **【用語解説】**

(注 1) 軸索：神経細胞から細長く伸びた 1 本の突起状の構造体で、ヒトでは長いものは 1 メートルにもおよぶ。軸索は特定の神経細胞の樹状突起と接続して“信号”を次の神経細胞へと受け渡す出力装置の働きをする。この軸索・樹状突起を介した情報伝達により神経回路内の神経細胞が活性化し、特定の脳機能が発揮される。

(注 2) 樹状突起：神経細胞から伸びた 1 本から複数本の複雑に分岐した比較的短い神経突起で、軸索から“信号”を受け取る入力装置として働く。多くの神経細胞において、樹状突起は互いが交差して絡み合わないように空間配置される。

(注 3) プルキンエ細胞：小脳に存在し、後脳の神経細胞や他の小脳神経細胞から信号入力を受け、その信号を小脳外へ出力する唯一の神経細胞であり、運動制御や運動学習、記憶において重要な働きをしている。複雑に分岐した特徴的な大きな樹状突起を持つことから、発生研究などにおいて優れたモデル細胞として世界中で広く研究されている。

(注 4) リン酸化酵素群：タンパク質にリン酸基を付加する酵素群の総称で、他のタンパク質の機能を制御する働きを持つ。生体内にはさまざまな種類のリン酸化酵素が存在し、シグナル伝達や代謝の調節を行っている。