



2014年9月29日

慶應義塾大学医学部

## 脳神経回路を正しくつなぐ新たな仕組みを発見

### - 目印たんぱく質 Cadherin-7 が接続を制御する -

脳神経系の精巧な神経回路網は、運動や知覚あるいは学習や記憶などの高次脳機能を担う重要な基盤であり、その構造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。しかし、脳の設計図に描かれた神経回路をそれぞれの神経細胞が正しく構築するメカニズムは解明が進んでおらず、特に、神経細胞が決められた標的細胞のみと特異的に接続して回路を作る仕組みは多くが謎のままとなっています。

今回、慶應義塾大学医学部生理学教室の桑子賢一郎特任講師、岡野栄之教授らの研究グループは、運動機能などに関わる後脳・小脳系神経回路の正しい回路接続の際に重要な目印として働くたんぱく質 Cadherin-7 (カドヘリン-7) を発見し、さらにこの Cadherin-7 が、回路の接続部位に作られるシナプス(注1)の形成を促進し、また同時に神経回路の構成成分である神経軸索(注2)の伸長を適切な場所・タイミングで止めることで正確な回路接続に寄与するという、回路接続を制御する新たな仕組みを解明しました。本研究は、脳神経系に存在する無数の神経回路を混線することなく正しく配線して機能的な“回路網”を構築するための重要な基本原理を明らかにし、また、神経回路の異常によって引き起こされる様々な疾患の原因究明に役立つ新たな知見を提供すると期待されます。

本研究成果は「Cell Reports」オンライン版で2014年10月2日(木)(米国東部時間)に公開されます。

### 1. 研究の背景

感覚や記憶などの脳機能は、脳内の様々な場所の神経細胞があらかじめ決められた通りに精巧な回路網を構築し、その中で“情報”をやり取りすることで実行されます。たとえば、視覚・触覚・嗅覚などの外環境からの刺激は神経細胞内で電気信号や化学信号に変換され、特定の回路を通して細胞から細胞へとリレーされて脳へと伝達され、脳内の特定の回路網を巡って“情報”として処理されます。神経回路網が正しくつながっていないと“情報”のやり取りが出来なくなり、結果として脳機能に多くの異常が引き起こされてしまいます。

神経回路の実体は神経細胞から長く伸びた軸索と呼ばれる特殊化した線維の束で、軸索は脳内外の遠く離れた領域まで伸びていき、そこに存在する標的神経細胞の樹状突起と呼ばれる複雑に枝分かれた突起構造に接続します。軸索と樹状突起の接続部位には「シナプス」とと呼ばれる特殊な構造が作られ、神経細胞から神経細胞へと情報を伝達する場として機能しています。

これまでの多くの研究により、発生期に、軸索が標的細胞の存在する領域まで長い道のりを正しく

伸びていく仕組みが明らかにされてきました。一方で、軸索が適切な場所で適切な時期に伸長を止め、多くの細胞の中から決められたタイプの細胞とのみ特異的に接続してシナプスを作る仕組みについては解明が遅れており、特に神経回路が複雑な哺乳類の脳ではその仕組みが明らかにされた回路はごく一部しかありませんでした。

## 2. 研究の概要と成果

本研究グループは、小脳への情報入力を担うマウスの神経回路をモデルシステムとして、正しい神経回路接続を制御する仕組みの解明を目指した研究を行いました。そして、神経回路が形成される発生期に、後脳・小脳系神経回路のうちの苔状線維(たいじょうせんい：軸索の束)と呼ばれる神経回路で(図1)細胞接着因子として知られる Cadherin ファミリーたんぱく質の一つである Cadherin-7 が特異的に発現していることを発見しました。

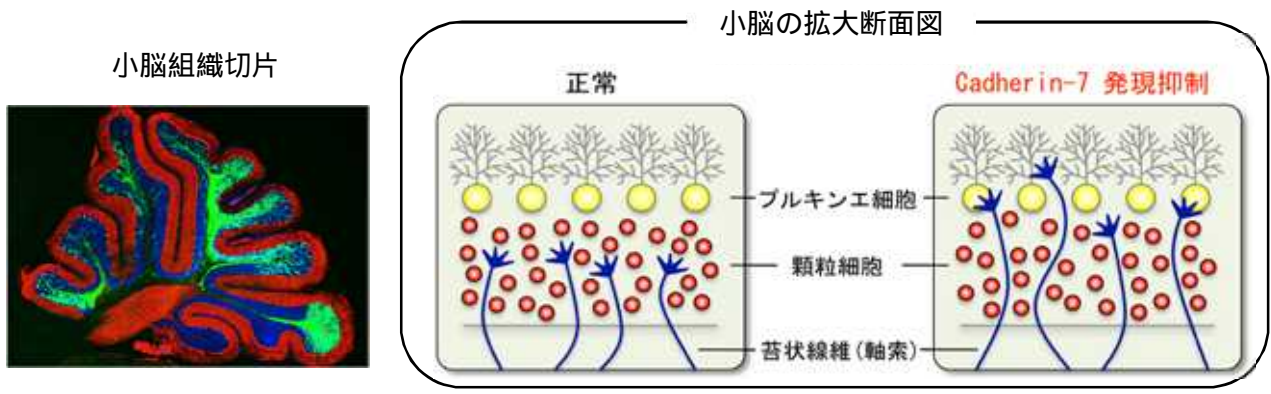
多くの Cadherin たんぱく質は細胞表面に存在し、基本的に同じ種類の Cadherin たんぱく質同士で強く結合して細胞と細胞を接着させる機能を持っています。正常な脳では、苔状線維は小脳へと伸びていき、小脳内で顆粒細胞やゴルジ細胞と呼ばれる神経細胞群と特異的に接続してシナプスを作ります。しかし、後脳神経細胞で Cadherin-7 の発現を抑制すると、苔状線維は、小脳には到達しますが本来の標的細胞ではないプルキンエ細胞と呼ばれる他の神経細胞とも接続してしまうことがわかりました(図2右)。このことは、Cadherin-7 が標的細胞との選択的な接続に重要な役割を果たしていることを示しています。そこで、Cadherin-7 が回路接続を制御する仕組みを詳しく調べたところ、苔状線維の先端と標的細胞の樹状突起の両方に Cadherin-7 が存在すること、苔状線維の標的細胞である顆粒細胞が Cadherin-7 を介して苔状線維の伸長を止めること、さらに、Cadherin-7 が苔状線維と顆粒細胞の間のシナプス形成を促進して両者を特異的に結びつけていることが明らかになりました。つまり、Cadherin-7 は、標的細胞が存在する適切な場所で軸索の伸長を止め、さらに軸索が標的細胞を正しく認識して接続するための“目印”として機能する、という一人二役を担っていることがわかりました(図3)。

神経回路形成の過程において、軸索伸長の終了と標的細胞との特異的な回路接続(=シナプス接続)は、同じ場所で連続的あるいはほぼ同時に起こるステップであり、これらを時空間的に効率よく制御する仕組みが存在すると考えられてきましたが、その実体はこれまでほとんど明らかにされていませんでした。本研究により、一つのたんぱく質がこれら“止める、つなぐ”といった二つのステップを同時に制御することで、スムーズかつ正確な神経回路接続を可能にしていることが初めてわかりました。脳内には多くの種類の Cadherin ファミリーたんぱく質が存在し、それらが様々な神経回路で特異的な発現パターンを示すことが知られています。他の神経回路においても他の Cadherin ファミリーたんぱく質あるいは他の細胞接着因子群が Cadherin-7 と同様の仕組みで回路接続を制御している可能性も考えられ、今後の研究による解明が大いに期待されます。



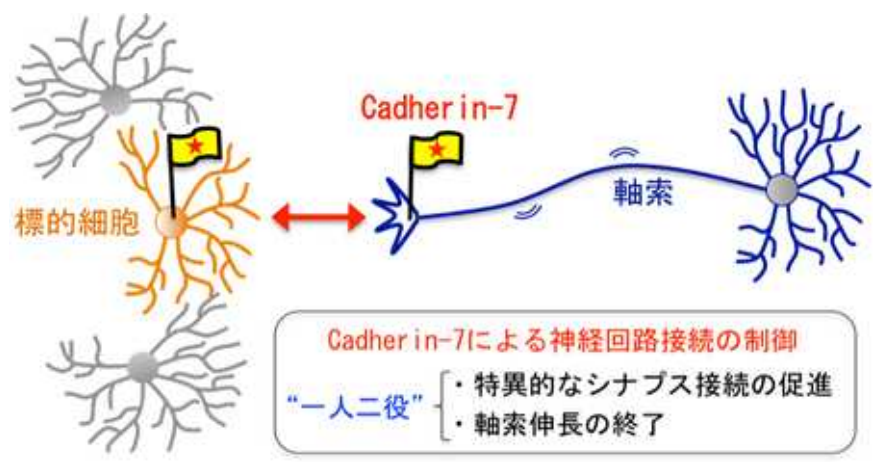
後脳神経細胞の一部は小脳へと軸索を伸ばし、小脳の顆粒細胞などと接続して神経回路を構築する。これらの軸索は苔状線維と呼ばれ、脳内の様々な領域からの情報を集約して小脳へと伝達する役割を果たしている。

[図1] 苔状線維回路(マウス脳断面図)



**【図2】 小脳と神経回路接続**

[左・写真] 小脳神経細胞の一部を赤色、小脳に到達した苔状線維を緑色で標識。  
 [右・模式図] 小脳神経細胞は層状に整列しており、顆粒細胞層の上にプルキンエ細胞が一層に並んでいる(図の簡略化のため顆粒細胞の軸索や樹状突起、他の神経細胞などは省略)。正常な小脳では、苔状線維は、顆粒細胞と特異的に接続して回路を構築する(模式図左)。一方、Cadherin-7の発現を抑制した苔状線維は、本来の標的細胞ではないプルキンエ細胞などとも接続してしまう(模式図右)。



**【図3】 Cadherin-7 による神経回路接続のモデル図**

Cadherin-7 は、苔状線維とその標的神経細胞の細胞表面で特異的に発現し、両者間の特異的なシナプス接続を促進し、かつ接続部位で適切に軸索伸長を終了させることで正しい回路接続を担っていると考えられる。Cadherin-7 は、神経細胞と神経細胞を正しくつなぎ合わせる“目印”として働いていると言える。

**3. 研究の意義・今後の展開**

複雑な神経回路網を正確に構築するための基本原理の解明は、高度に発達したヒトの脳の構造と機能を理解する上で極めて重要な課題であり、本研究はその解明に向けた大きな前進となると考えられます。今後、本研究で得られた知見を脳神経系の様々な神経回路で検証していくことで、回路接続を制御する原理の共通性と多様性が明らかになり、徐々に“脳を作る”仕組みが見えてくるものと期待されます。さらに、本研究成果は、損傷や病気によって失われた神経回路の正確な再構築を目指す神経再生医療の分野において重要な基礎的知見となると考えられます。

#### 4. 特記事項

本研究成果は、日本学術振興会 科学研究費助成事業、公益財団法人ブレインサイエンス振興財団、公益財団法人かなえ医薬振興財団、公益信託成茂神経科学研究助成基金、内閣府/日本学術振興会・最先端研究開発支援プログラム(FIRST プログラム)の助成によって得られました。

#### 5. 論文

タイトル(和訳):“ Cadherin-7 regulates mossy fiber connectivity in the cerebellum ”  
(カドヘリン7は小脳における苔状線維の接続性を制御する)

著者名: 桑子賢一郎、西本祥仁、河瀬聡、岡野ジェイムス洋尚、岡野栄之

掲載誌: Cell Reports (セルリポーツ) オンライン版で2014年10月2日(米国東部時間)に公開

#### <用語解説>

##### (注1) シナプス

神経細胞の軸索と標的細胞(おもに神経細胞)が接続する部位に形成される特殊化した構造体。厳密には、軸索とその標的細胞の間のシナプス構造にはおよそ20ナノメートル(1ミリメートルの数万分の一)の隙間があり、シナプス表面に存在するたんぱく質によって両者がつなぎとめられている。この隙間のために、神経細胞内を電気信号として移動してきた“情報”はそのまま次の神経細胞には伝わらないので、シナプスで神経伝達物質という化学物質による信号に変換されて次の細胞へと伝達される。ヒトの脳には一千億個以上の神経細胞が存在し、それぞれの神経細胞に平均しておよそ一万個近いシナプスが存在するとされている。シナプスの接続や構造の異常は、神経回路網内での情報伝達の異常を引き起こすため、精神疾患などの多くの脳疾患の要因となると考えられている。

##### (注2) 神経軸索

神経細胞から細長く伸びた一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。脳内に張り巡らされた神経回路の実体はこの軸索で、軸索は特定の神経細胞と接続して“情報”を次の神経細胞へと受け渡す出力装置の働きをする。多くの軸索には絶縁体の役目を果たす他の細胞が巻きついているため、“情報”は電気信号として速いもので毎秒100メートル以上の速度で軸索内を移動し、次の神経細胞、さらにその次の神経細胞へと伝達されていく。この軸索を介した“情報伝達”により脳内の特定の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。