

研修経過報告

小脳の発達期および成熟期における 選択的シナプス構築の分子的基盤の解明

スイス バーゼル大学バイオセンター 神経生物学部門
飯島 崇利

[背景]

ヒトの脳は 1000 億個もの神経細胞から成っており、発達過程において、遺伝的プログラムに基づいて複雑且つ精密なネットワークを構築する。その神経回路網構成の鍵となるシナプスは、成熟脳では実に推定 100 兆から 500 兆個存在するといわれ、形態的、機能的に豊富な多様性を持つ。これに対し、ヒトを構成する遺伝子数は 3 万個にも満たず、神経回路網の複雑さ、精密さがどのようにプログラムされているのかは、多くが未解明である。

生物には、一つの遺伝子から少しずつ異なった複数の類似遺伝子産物(アイソフォーム)を生み出す選択的スプライシングと呼ばれる機構があり、これは限られた遺伝子数の中で、分子の多様性を作り出す非常に重要な仕組みである。私は神経系で選択的スプライシングがどのように制御され、さらにそこから生み出される分子の多様性がどのように神経回路網の選択的構築に関与しているのか検討している。

[これまでの研究経過]

今回の研究では複雑な神経回路網のなかも比較的シンプルに構築され、リードアウトの容易な小脳神経細胞を主に用い、Neurexin (NRX) と呼ばれるシナプス形成因子に着目してきた。NRX はシナプス前終末に局在し、シナプス後部膜に存在する受容体との相互作用を介して、シナプス形成を誘導することが知られている。NRX には複数種の受容体が存在し、どの受容体に結合するかは Neurexin 遺伝子 (*NRXN*) のエキソン 20 の選択的スプライシングによって制御される。これまでの研究で、このエキソン 20 の選択的スプライシングが神経活動によって制御されること、さらにこのスプライシング変化は、SAM68 と呼ばれる RNA 結合蛋白質によって制御されていることを発見した (Iijima et al., Cell 143 1601-11, 2011)。神経活動によって、SAM68 はカルシウム依存性カルモジュリンキナーゼ (CaMKIV) を介して活性化され、*NRXN* のエキソン 20 の mRNA への挿入を抑制していることが分かった。

[今後の研究計画、方向性]

SAM68 が神経活動に依存して、他にどのような pre-mRNA の選択的スプライシングを制御しているのか、という点が今後の課題の中でも非常に興味深い。当然ながら、シナプス分子だけでなく、他にも様々な種の pre-mRNA がこの制御を受けるものと予想される。また、SAM68 にはファミリータンパク質 SLM1 と SLM2 があり、これらも *in vitro* での *NRXN-1* のスプライシングレポーターアッセイにおいて、SAM68 と同様に強い活性

を見せている。興味深い事に、この二つの分子は神経系に特によく発現しており、成熟脳ではそれぞれ特徴的な発現パターンを示すことが最近わかった。今後、SLM1 と SLM2 を含めた STAR ファミリータンパク質の解析によって、神経系における選択的スプライシング制御の普遍的メカニズムをはじめ、複雑かつ精密な神経回路網の構築の謎を解明したいと考える。

【研究によって期待される成果】

神経系では大半の分子が選択的スプライシングを受けること、神経精神疾患の患者に多くのスプライシング異常が見られることから、複雑な神経回路網の構築の解明のみならず、自閉症や統合失調症をはじめとした病気の理解に繋がることが期待される。