

神経線維の伸長を促進する 微小管の「脱」安定化機構の発見

【概要】

この度、名古屋大学大学院理学研究科木下 専教授と上田(石原)奈津実助教を中心とする研究グループは、精神・神経疾患に関与する2つの蛋白質(セプチンとHDAC6)が協働して脳の発生過程における神経線維の形成を促進していることを、世界で初めて明らかにしました。この発見は脳の回路形成だけでなく、脳の発達障害や精神・神経疾患の謎を理解する糸口になることも期待できます。

名古屋大学の研究グループが、神経線維の主要な細胞骨格である微小管の成長にはもう1つの細胞骨格セプチンと微小管修飾酵素HDAC6との相互作用が必要であることを見出しました。胎児期や生後発達期にセプチンが欠乏すると、HDAC6の作用が不十分となって微小管が成長できず、脳や脊髄で神経線維の形成不全が起きることをマウスの実験によって実証しました。セプチンとHDAC6の相互作用とその生理的意義が示されたことで、両者が関与する精神・神経疾患への理解が深まることも期待されます。

この研究成果は、名古屋大学大学院理学研究科木下 ^{まこと} 専教授と上田(石原) ^{あげた} 奈津実助教を中心とする研究グループが、同医学研究科宮田卓樹教授、東京大学大学院医学研究科尾藤晴彦教授などの研究グループと行った共同研究によるもので、英国科学誌 *Nature Communications* (英国時間10月11日発行) に発表される予定です。

【研究成果の概要】

ヒトの脳は1700億個もの神経細胞(ニューロン)とグリア細胞が神経線維や化学物質を通じて連絡する複雑なネットワークです(図1)。胎児期と生後発達期に爆発的に伸長・分岐する神経線維の総延長距離は100万キロメートルにも及びます。

個々のニューロンが神経線維を伸ばすには、線維の芯となる「細胞骨格」¹すなわち「微小管」²の先端に「チューブリン」³という蛋白質を付加させて微小管を成長させることが必要です。

チューブリンが「アセチル化」⁴などの化学的修飾を受けると微小管が安定化する反面、安定化しすぎると分解によってリサイクルされるチューブリンの供給が減り、微小管の成長が鈍化します。そのため、微小管の安定化を適度に解除する「脱アセチル化」⁵も重要となります。すなわち、チューブリンのアセチル化と脱アセチル化を制御して微小管の静（安定性）と動（不安定性）の適度なバランスをコントロールすることが神経線維を効率よく伸ばすための必要条件となりますが、そのしくみはよくわかっていません。

本研究は、神経細胞の主要な脱アセチル化酵素「HDAC6」⁶がアセチル化チューブリンに効率よく結合して脱アセチル化するにはもう1つの細胞骨格「セプチン」⁷が必要であることを示しました。ニューロンの中に散在する短いフィラメントであるセプチンは目立ちませんが、欠乏させるとHDAC6を阻害したときと同様に微小管が過剰にアセチル化（安定化）して成長が鈍り、神経線維が伸びなくなることが、マウス脳内と試験管内のいずれにおいても確認されました(図2-4)。

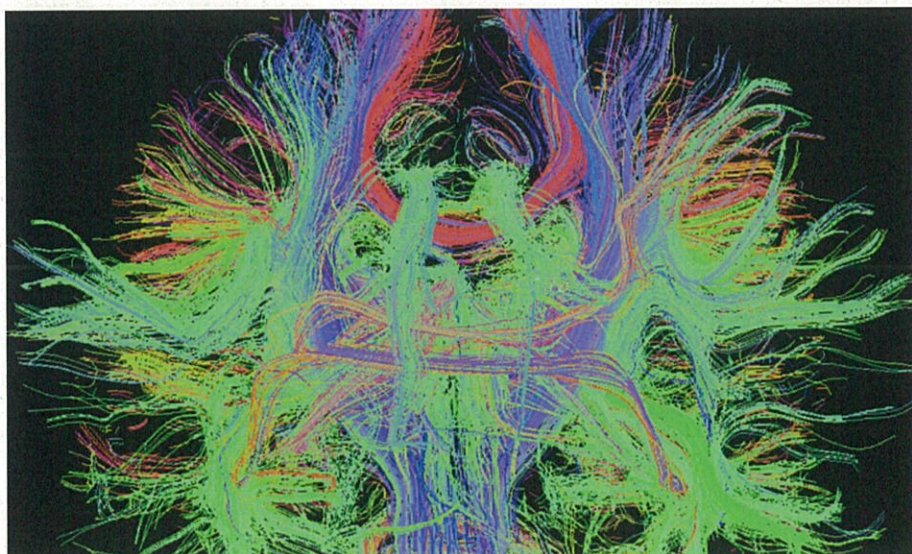


図1：ヒト脳の各領域を連絡する神経線維の一部（拡散テンソルMRI、正面像）

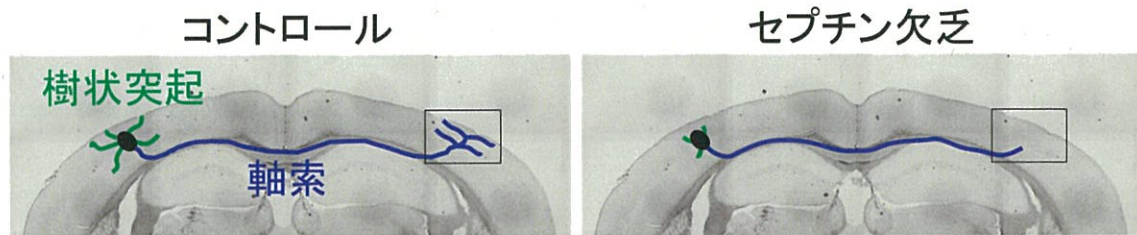


図 2 : マウス大脳皮質間の連絡線維の模式図

左は正常 (対照実験)、右は胎生 15 日から生後 15 日まで神経細胞のセプチンを正常の 20% 程度に欠乏させた場合の神経線維の伸長・分岐不全を示す (いずれも正面像)

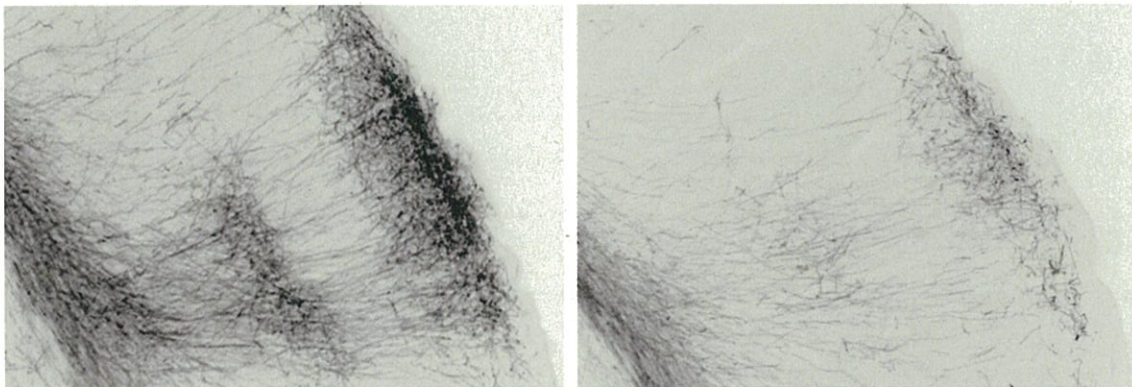


図 3 : 実験データの一部

セプチンの有 (左) 無 (右) による神経線維の末端部分の伸長・分岐状態の違い

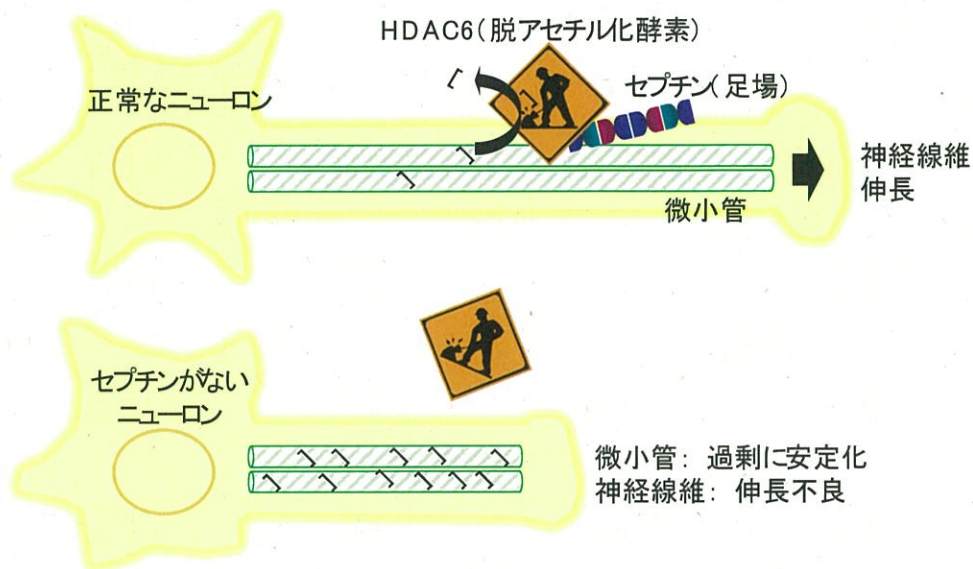


図 4 : 説明図

【掲載論文のタイトル、掲載誌、著者名】

Septins promote dendrite and axon development by negatively regulating microtubule stability via HDAC6-mediated deacetylation

(セプチンは HDAC6 による脱アセチル化を介して微小管の安定化を抑制することにより 軸索と樹状突起の発達を促進する)

Nature Communications 4:2532. (2013.10.11 発行)

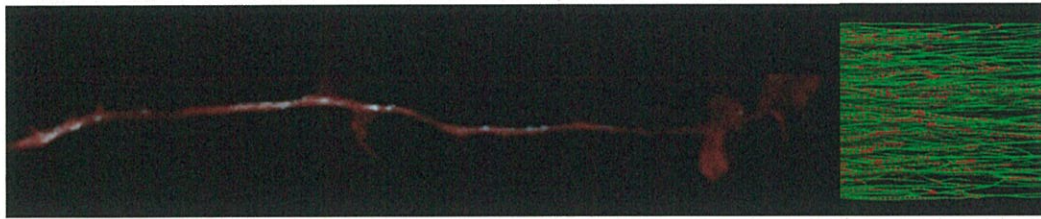
<http://www.nature.com/ncomms/index.html>

Ageta-Ishihara N, Miyata T, Ohshima C, Watanabe M, Sato Y, Hamamura Y, Higashiyama T, Mazitschek R, Bito H, Kinoshita M (corresponding author).

(上田-石原奈津実、宮田卓樹、大島智香、渡辺雅彦、佐藤良勝、浜村有希、東山哲也、Ralph Mazitschek、尾藤晴彦、木下 専 (責任著者))

【用語解説】

- 1 . 細胞骨格 : 細胞形態の支持・変換、物質輸送などの基盤となる蛋白質重合体。
- 2 . 微小管 : チューブ状の細胞骨格。その先端 (伸長端) では蛋白質チューブリンの重合による伸長と脱重合による短縮が不規則に起こる不安定な状態にある。安定化のしくみはアセチル化以外にも複数知られている。



左：右方向に向かって伸長中の神経線維（赤）内の微小管先端（淡青）

このニューロンの核や細胞体は左方（枠外）に位置する。動画の 1 コマ。

右：成熟した 1 本の神経線維内の多数の微小管（緑）。固定染色試料。

- 3 . チューブリン：微小管を構成する重合性 GTP 結合蛋白質。
- 4 . アセチル化：アセチル基 ($\text{CH}_3\text{CO}-$) を蛋白質のリシン残基に付加する化学反応。チューブリンのアセチル化を触媒する複数のアセチル基転移酵素が知られている。

<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E3%82%A2%E3%82%BB%E3%83%81%E3%83%AB%E5%8C%96>

- 5 . 脱アセチル化：付加されたアセチル基を外す加水分解反応。チューブリンの脱アセチル化を触媒する HDAC6、SIRT2 などの酵素が知られている。
- 6 . HDAC6：脱アセチル化酵素の 1 つ。アダプター機能なども併せ持つ多機能蛋白質。チューブリンなど特定の蛋白質に付加されたアセチル基を選択的に加水分解する。神経変性疾患モデルに HDAC6 阻害剤を投与すると神経保護効果がみられる例が報告されており、治療への応用が検討されている。
- 7 . セプチン：GTP 結合蛋白質 (SEPT1-SEPT14)。細胞内に散在する短いフィラメント状を形成して細胞骨格や足場となる。他の細胞骨格や細胞膜の近傍で多様な機能を持つが、未知の機能も多いと推測されている。

<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E3%82%BB%E3%83%97%E3%83%81%E3%83%B3>

(関連事項) セプチンは全身の細胞に存在するが、特に発達後の脳・神経系に多く、ニューロン間の情報伝達 (シナプス伝達) やグリア機能に関する生理機能が知られている。セプチン遺伝子 *SEPT9* の変異が遺伝性末梢神経障害の原因となるほか、パーキンソン病、精神疾患などでセプチンの量的・質的な異常が報告されている。

Kuhlenbäumer G et al., Mutations in SEPT9 cause hereditary neuralgic amyotrophy. **Nature Genetics** 37, 1044-1046, 2005.

Ihara M, Yamasaki N, Hagiwara A, Tomimoto H, Kitano A, Tanigaki A, Hikawa E, Noda M, Takanashi M, Mori H, Hattori N, Miyakawa T, Kinoshita M.

Sept4, a component of presynaptic scaffold and Lewy bodies, is required for the suppression of α -synuclein neurotoxicity. **Neuron** 53, 519-533, 2007.

<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20070216/index.html>

Pennington K et al. Prominent synaptic and metabolic abnormalities revealed by proteomic analysis of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. **Molecular Psychiatry** 13, 1102-1017, 2008.

Ageta-Ishihara N, Yamakado H, Morita T, Hattori S, Takao K, Miyakawa T, Takahashi R, Kinoshita M. Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease, causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice. **Molecular Brain** 6:35, 2013.

<http://www.molecularbrain.com/content/6/1/35>

神経線維の形成にセプチンが必須であることは培養細胞を用いた先行研究が示していたが、そのメカニズムは全く不明であった。

Xie Y, et al. The GTP-binding protein Septin 7 is critical for dendrite branching and dendritic-spine morphology. **Current Biology** 17, 1746-1751, 2007.

Tada T, Simonetta A, Batterton M, Kinoshita M, Edbauer D, Sheng M. Role of septin cytoskeleton in spine morphogenesis and dendrite development in neurons. **Current Biology** 17, 1752-1758, 2007.