

平成 18 年 10 月 31 日

科学技術振興機構（JST）
URL <http://www.jst.go.jp>

国立大学法人 九州大学
URL <http://www.kyushu-u.ac.jp>

神経細胞の突起形成メカニズムを新たに発見 （神経変性疾患の病因解明と治療に期待）

JST（理事長 沖村憲樹）と国立大学法人九州大学（総長 梶山千里、以下「九州大学」という）は、神経細胞が情報のやりとりを担う神経突起^{（注1）}を形成する新たなメカニズムを発見しました。

本研究チームは、細胞内における限定方向への細胞膜成分の輸送システムが、神経細胞の突起形成に際して重要な役割を持つ機構であることを見出しました。また同チームは、その制御の鍵となるタンパク質を発見し、プロトルーディン（protrudin）と命名し、その詳細な作用機序を明らかにしました。

また、このプロトルーディンは、ヒトの遺伝性神経変性疾患である遺伝性痙性対麻痺^{（注2）}に関与していることが示唆されています。この疾患は、皮質脊髄路^{（注3）}の神経変性により下肢の麻痺が進行する病気です。今回の成果は、神経変性疾患の発症機構の解明につながると同時に、その治療への応用が期待されます。

本成果は、JST 戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）「生物の発生・分化・再生」研究領域（研究総括：堀田凱樹）の研究テーマ「細胞周期の再活性化による再生能力の賦活化」の研究代表者・中山敬一（九州大学生体防御医学研究所 教授）および同事業個人型研究（さきがけ）「情報と細胞機能」研究領域（研究総括：関谷剛男）の研究テーマ「膜輸送分子 Protrudin による神経突起形成機構の解明と神経再生への応用」の研究者・白根道子（九州大学生体防御医学研究所 助手）の共同研究によるもので、米国科学雑誌「Science」に2006年11月3日（米国東部時間）に掲載されます。

< 研究の背景 >

脳の複雑な働きを担っている神経細胞は、情報ネットワークを身体中に張り巡らせるために、神経突起と呼ばれる突起を有しています。これまで神経突起形成のメカニズムについては、細胞骨格^(注4)が細胞の形態の維持に重要であることから、細胞骨格の制御という観点で多くの研究がなされてきました。一方で、神経突起を形成するには突起部分の細胞膜になる物資を細胞内から供給する必要がありますが、細胞膜成分の輸送システム^(注5)の関与についてはほとんど知られていませんでした。

< 本研究の成果 >

本研究チームは、神経突起が伸長する際には、細胞膜成分が突起形成部へ限定的に輸送されて突起における細胞膜表面積が増大することが重要である、ということを見出しました。神経細胞が形成されるためには、細胞内の膜成分が突起形成部位に限定して供給されなければなりません。本研究チームは、その突起部への膜の供給が細胞膜のリサイクルを介してなされていることを明らかにしました。細胞膜のリサイクルとは、細胞膜の一部が細胞内に取り込まれて(エンドサイトーシス)、リサイクルエンドソームという細胞内小器官にいったん蓄積され、再び特異的な部位に分泌される(エキソサイトーシス)システムです(図1)。

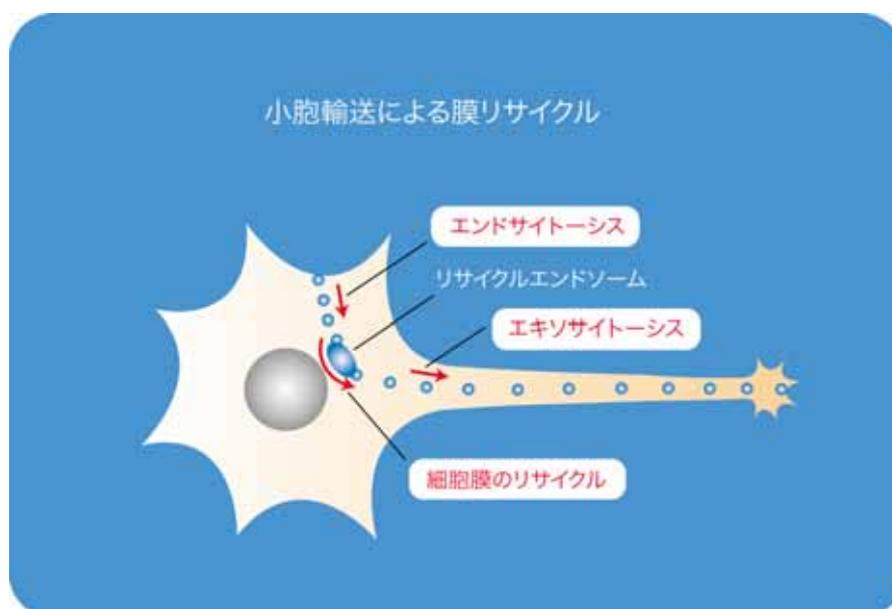


図1 神経突起形成のメカニズム

神経突起が形成される際には、突起における膜表面積が必然的に増大します。よって細胞内の膜成分が突起形成部位に限定的に供給されなければなりません。

本研究チームは、神経細胞における突起形成部位への限定的な膜輸送システムのメカニズムを明らかにしました。突起部への膜の供給は、小胞輸送による膜リサイクルを介してなされます。

さらに、このリサイクルシステムを制御することで、神経突起形成を制御しているタンパク質であるプロトルーディンを発見しました。当初機能が不明であった新規タンパク質を子宮頸癌の細胞株に過剰に発現させたところ、神経突起を思わせるような突起が出現したという偶然の発見から始まりました(図2)。

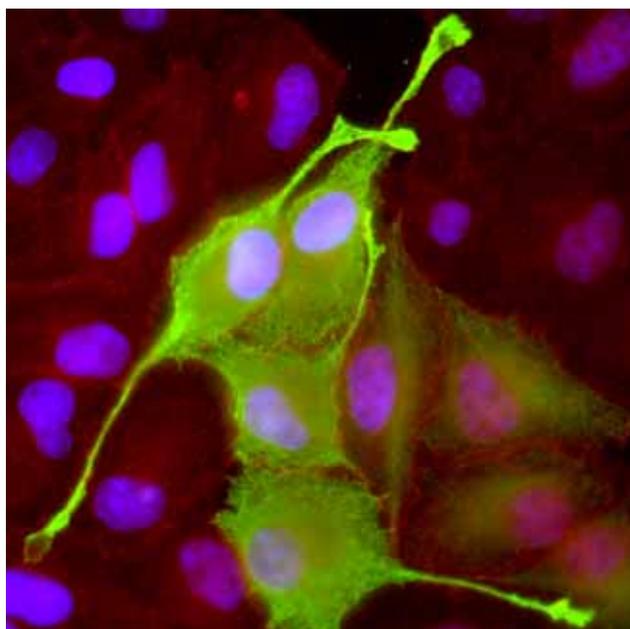


図2 プロトルーディンによる突起形成誘導

プロトルーディンを非神経細胞である子宮頸癌細胞株 (HeLa 細胞) に強制的に発現させると、神経の突起に類似した突起が出現しました。(緑：プロトルーディン、赤：アクチンフィラメント (細胞骨格)、青：核)

そこで「突起が伸びる」という意味の "protrude (プロトルード)" という英語にちなんで、このタンパク質を "protrudin (プロトルーディン)" と命名しました。そして神経細胞においてプロトルーディンの発現を抑制したところ神経突起の形成が阻害されたため、プロトルーディンは神経突起の形成に重要なタンパク質であることがわかりました。

またプロトルーディンの作用機序を解析し、以下のようなメカニズムで神経突起が形成されることを突き止めました(図3)。

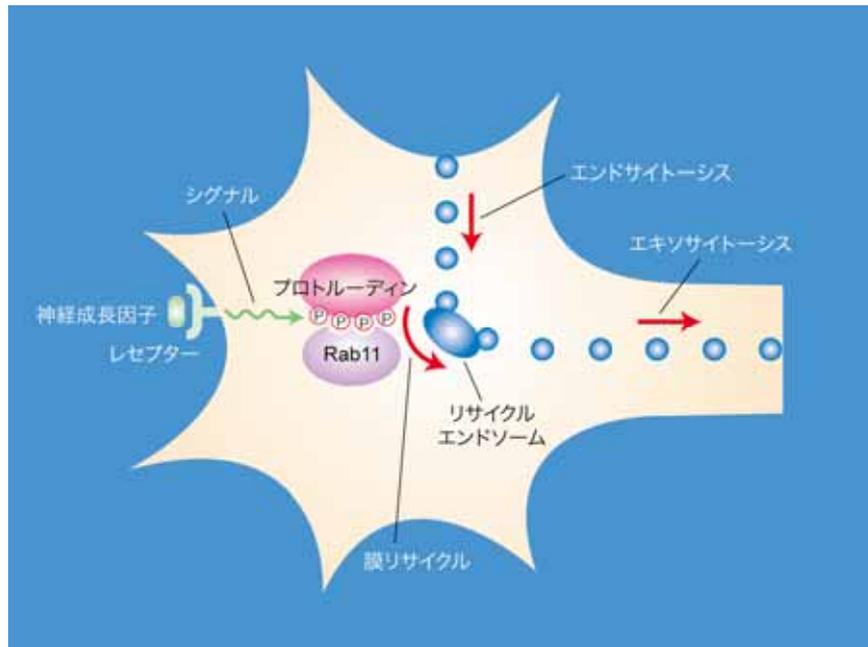


図3 プロトルーディンによる神経突起形成機構

プロトルーディンは神経成長因子からのシグナルによってリン酸化され、Rab11 と結合します。これにより細胞膜成分がリサイクル輸送によって突起形成部位に運ばれ、その結果、神経突起の形成が誘導されます。

- 1) 神経成長因子^(注6)などの神経分化への誘導シグナルが細胞表面の受容体に結合する
- 2) その信号に応じてプロトルーディンがリン酸化される
- 3) リン酸化されたプロトルーディンがRab11^(注7)という細胞膜のリサイクルを制御するタンパク質と結合する
- 4) それに伴い、突起形成部位への細胞膜成分のリサイクル輸送が促進される
- 5) その結果、神経突起形成が誘導される

< 今後の展開 >

遺伝性痙性対麻痺は皮質脊髄路の神経変性で起こることが知られており、細胞膜輸送の異常が関連することが示唆されています。最近、遺伝性痙性対麻痺の患者においてプロトルーディンの遺伝子変異が認められた事例が報告されました。つまりプロトルーディンの機能異常によって細胞膜の輸送に障害が生じることが遺伝性痙性対麻痺の原因であると考えられます。本成果は、この疾患の病因解明に大きく寄与するだけでなく、プロトルーディンによる神経変性疾患の治療や神経移植へ応用できる可能性を示すものです。

<用語解説>

(注1) 神経突起：

脳の構成単位である神経細胞は、神経回路を形成するために多数の神経突起とよばれる突起を出しています。神経突起には樹状突起と軸索とがあり、それぞれ情報の入力側、出力側として働いています。

(注2) 遺伝性痙性対麻痺：

Autosomal Dominant form of Hereditary Spastic Paraplegia (AD-HSP)。皮質脊髄路(注3参照)の神経変性による進行性の下肢部の麻痺を特徴的な病状とします。反射が過大になり、脚の痙攣、ひきつけがおこり、徐々に歩行困難になります。1～3万人に1人の割合で発症しています。

(注3) 皮質脊髄路：

体を動かすための刺激は、脳から脊髄を通して筋肉へ伝えられ、神経突起の束である神経線維群がその伝導路となっています。皮質脊髄路は、大脳の皮質と呼ばれる部位から脊髄に連絡する伝導路で、手・足などの運動をコントロールしています。

(注4) 細胞骨格：

細胞の形態維持や運動などに必要な物理的力を発生させる細胞内の繊維状構造です。細胞内での各種膜系の変形や移動、細胞内小器官の配置、細胞自身の変形を行います。細胞骨格にはアクチンフィラメント、中間径フィラメント、微小管があります。

(注5) 細胞膜成分の輸送システム：

ここでいう細胞膜成分の輸送システムは、メンブレン・トラフィックと呼ばれるものを指します。細胞内のいろいろな膜成分を小胞に乗せて選択的に輸送するシステムです。

(注6) 神経成長因子：

Nerve growth factor (NGF)。神経細胞の生存維持や分化に重要なタンパク質です。NGFによって神経細胞内のリン酸化酵素が活性化し、神経突起の伸長が促進されることが知られています。

(注7) Rab11:

細胞内にはさまざまな小胞輸送があり各種膜系の変形や移動などを行っていますが、それらは Rab という GTPase タンパク質ファミリーによって厳密に制御されています。哺乳類では 60 種以上の Rab が存在しますが、そのうちの Rab11 は膜のリサイクル輸送を制御している分子です。

< 論文名 >

「Protrudin induces neurite formation by directional membrane trafficking」
(プロトルーディンは限定的膜輸送を促進し神経突起形成を誘導する)

< 研究領域等 >

この研究テーマが含まれる研究領域、研究期間は以下のとおりです。

戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST)

研究領域: 「生物の発生・分化・再生」

(研究総括: 堀田凱樹 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 機構長)

研究課題名: 「細胞周期の再活性化による再生能力の賦活化」

研究代表者: 中山敬一 九州大学生体防御医学研究所 教授

研究期間: 平成14年度~平成19年度

戦略的創造研究推進事業 個人型研究 (さきがけ)

研究領域: 「情報と細胞機能」

(研究総括: 関谷剛男 (株)三菱化学生命科学研究所 取締役所長)

研究課題名: 「膜輸送分子 Protrudin による神経突起形成機構の解明と神経再生への応用」

研究代表者: 白根道子 九州大学生体防御医学研究所 助手

研究期間: 平成15年度~平成18年度

<お問い合わせ先>

中山 敬一（なかやま けいいち）

九州大学 生体防御医学研究所 分子発現制御学分野

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

TEL: 092-642-6815, FAX: 092-642-6819

E-mail: nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

白根 道子（しらね みちこ）

九州大学 生体防御医学研究所 分子発現制御学分野

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

TEL: 092-642-6816, FAX: 092-642-6819

E-mail: smichi@bioreg.kyushu-u.ac.jp

佐藤 雅裕（さとう まさひろ）

独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造事業本部

研究推進部 研究第一課

〒332-0012 埼玉県川口市本町4丁目1番8号

TEL: 048-226-5635, FAX: 048-226-1164

E-mail: crest@jst.go.jp

<プレス発表に関するお問い合わせ先>

福島 三喜子（ふくしま みきこ）

独立行政法人科学技術振興機構 広報・ポータル部 広報室

〒102-8666 東京都千代田区四番町5番地3

TEL: 03-5214-8404, FAX: 03-5214-8432

白杵 純一（うすき じゅんいち）

国立大学法人九州大学 広報室

〒812-8581 福岡県福岡市東区箱崎6-10-1

TEL: 092-6424-2106, FAX: 092-642-2113