



東北大学



報道機関各位

平成20年9月30日
東北大学脳科学グローバルCOE

神経伝達物質の放出を制御する新分子を発見

— 神経伝達物質放出とメラニン色素輸送に共通の分子機構が関与！ —

【本研究成果のポイント】

- ・ヤリイカ巨大軸索を用いて神経伝達物質を制御するラブ27の機能を解明
- ・ラブ27はシナプス小胞を細胞膜まで輸送する過程を制御
- ・神経伝達物質の放出とメラニン色素輸送に共通の分子メカニズムを発見

私達の脳は一千億を超える神経細胞により成り立っており、シナプス^{*1}と呼ばれる連絡場所を介して巨大なネットワークを形成しています。神経細胞間の情報交換は、シナプス小胞と呼ばれる袋に貯蔵された神経伝達物質が一つの細胞から放出され、別の細胞に受け渡されることにより行われています。一度使用されたシナプス小胞はリサイクル（再回収）され、神経伝達物質を再充填された後、細胞膜まで輸送されます。つまり、情報交換を継続的に行うためには、シナプス小胞のリサイクリングは重要なプロセスと考えられます。しかし、シナプス小胞からの神経伝達物質の放出機構に比べ、リサイクルされたシナプス小胞が細胞膜までどのような機構で輸送されるかは、これまでほとんど解明されていませんでした。

今回、私達はヤリイカの巨大軸索^{*2}を用いて、このリサイクルされた小胞が細胞膜に輸送される過程に、低分子量Gタンパク質ラブ27 (Rab27)^{*3}が関与することを突き止めました。すなわち、ラブ27はシナプス小胞上に存在しており、その機能を特異的に阻害すると、シナプス小胞が細胞膜から離れた部分に蓄積することを明らかにしました。

今回同定されたラブ27は、ヤリイカをはじめとする無脊椎動物から高等哺乳動物まで進化的に保存されており、ヒトの神経細胞でも同様な機能を持つものと考えられます。ヒトにおいては二種類のラブ27 (AとB)が存在し、ラブ27Aを欠損すると毛髪や肌の白色化を特徴とするGriscelli (グリセリ) 症候群^{*4}が発症します。私達はラブ27Aがメラノサイトにおいてメラニン色素を細胞膜まで輸送することを以前突き止めており^{*5}、今回の成果により神経伝達物質の放出とメラニン色素輸送に共通の分子機構が存在することが初めて明らかになりました。

本研究は、東北大学大学院生命科学研究科の福田光則教授のグループとニューヨーク大学のRodolfo R. Llinás教授のグループの共同研究により行われたものです。

本研究成果は、2008年9月29日（米国東部時間）の週に米国の科学雑誌『米国科学アカデミー紀要』のオンライン版に掲載されます。

【背景】

私達の脳は一千億を超える神経細胞のネットワークにより成り立っており、それらはシナプス^{*1}と呼ばれる特殊な場所を介して情報交換を行っています。シナプスでの情報の伝達は、シナプス小胞と呼ばれる袋に貯蔵された神経伝達物質(化学物質)が一つの細胞から放出され、別の細胞に受け渡されることにより行われています。一度使用されたシナプス小胞はリサイクル(再回収)され、神経伝達物質を再充填された後、細胞膜まで輸送されます(図1)。つまり、情報交換を継続的に行うためには、シナプス小胞からの神経伝達物質の放出だけでなく、シナプス小胞のリサイクリングも重要なプロセスと考えられます。しかし、シナプス小胞からの神経伝達物質の放出機構に比べ、リサイクルされたシナプス小胞が細胞膜までどのような機構で輸送されるかは、これまであまり解明されていませんでした。

私達の研究室では、これまで低分子量Gタンパク質ラブ^{*3}の一つ、ラブ27Aの欠損により発症するGriscelli(グリセリ)症候群^{*4}の病態解明に取り組んできました。グリセリ症候群は、肌や髪の毛の白色化に加え、ある種の分泌異常の症状を示すことが知られています。色素異常に関しては、ラブ27Aによるメラニン色素輸送の分子的仕組みが既に解明されています^{*5}が、分泌の一形態である神経細胞からの神経伝達物質の放出やシナプス小胞の輸送過程にラブ27がどのように関与するかは、これまで全く分かっていませんでした。

【研究成果】

低分子量Gタンパク質ラブ27は、線虫からヒトまで進化的に保存されていたことから、私達はより単純で、神経伝達物質の放出機構を解析することが容易なヤリイカの巨大軸索^{*2}を用いました。本研究ではまず、ヤリイカのラブ27の遺伝子クローニングを行い、ヤリイカには一種類のラブ27が発現することを明らかにしました(ヒトなど脊椎動物ではAとBの二種類が存在)。このヤリイカ・ラブ27の機能を阻害する抗体(以下、機能阻害抗体と略します)を作製し、巨大軸索内のシナプス小胞輸送に対する影響を検討しました。その結果、以下の二点を明らかにすることができました(図2及び図3)。

1. 蛍光顕微鏡の観察により、ヤリイカ・ラブ27がシナプス小胞上に存在することが初めて明らかになりました(図2の緑色のシグナルが赤色の樹状突起を取り巻くように存在)。
2. 機能阻害抗体の軸索内へのマイクロインジェクションによりラブ27の機能を阻害すると、電気刺激依存的に起こる神経伝達物質の放出が完全に阻害されました。神経伝達物質放出の阻害は、シナプス小胞輸送の様々なステップ(図1)で起こりえますが、詳細な電気生理学的解析及び電子顕微鏡による観察から、リサイクルされたシナプス小胞が放出場所である細胞膜まで輸送され、細胞膜にドッキングする過程にラブ27が関与することが強く示唆されました。通常の軸索では、多数のシナプス小胞が細胞膜上に見られます(図3左)、抗体を導入しラブ27の機能を阻害した軸索では、細胞膜からかなり離れたところにシナプス小胞が蓄積しています(図3右)。

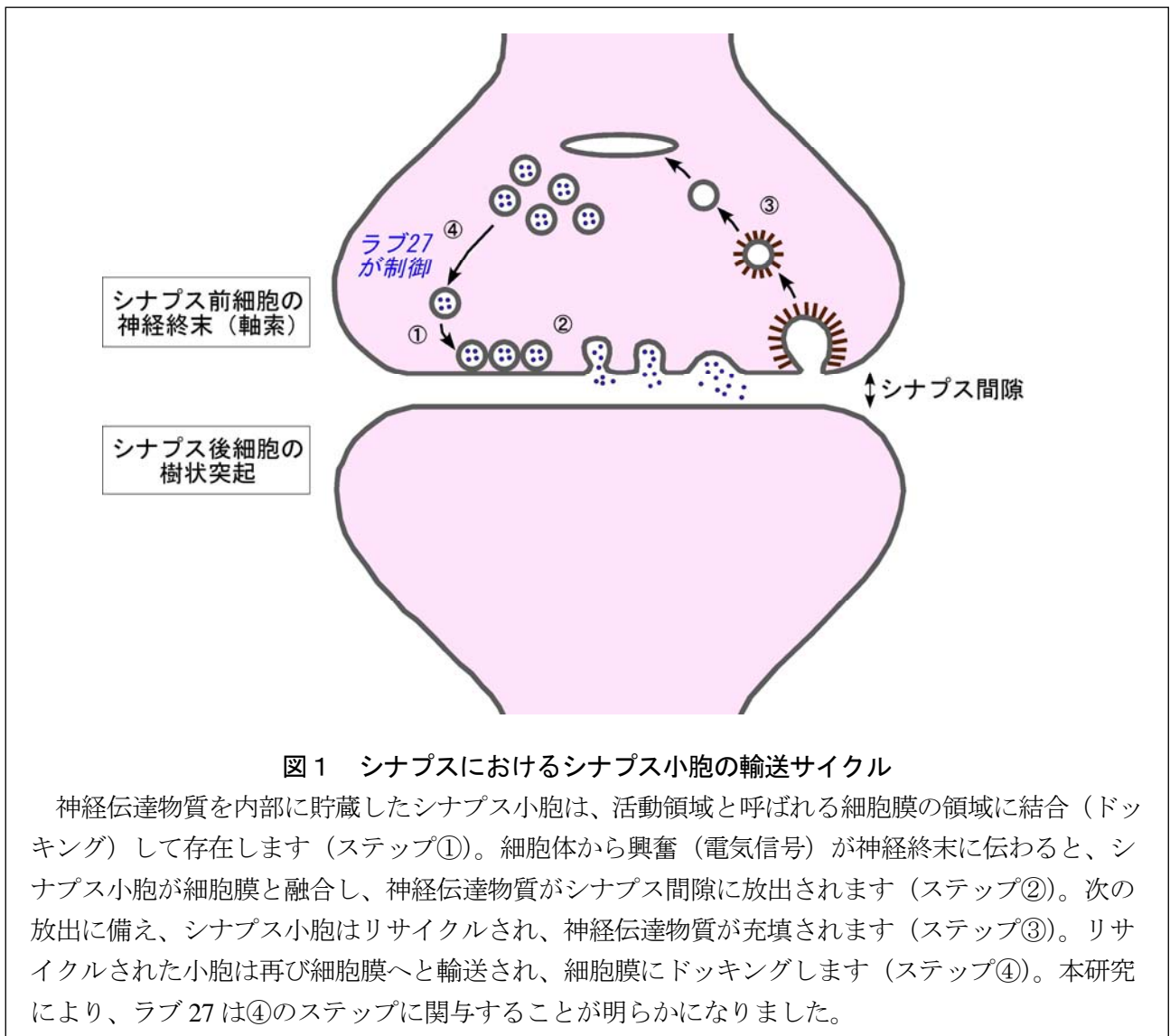
神経細胞とメラノサイトは機能の全く異なる細胞ですが、発生学的には同じ神経冠の細胞に由来します。今回の研究成果により、膜輸送という観点から見ると両者には類似性があり、共通の因子(ラブ27)が神経伝達物質放出とメラニン色素輸送で機能しているという新たな概念を生み出すことができました。すなわち、神経細胞においては新たに形成されたリサイクル(シナプス)小胞を細胞膜まで輸送する過程に、メラノサイトにおいては核周辺で成熟したメラノソーム(メラニン色素含有小胞)を細胞膜まで輸送する過程にラブ27が利用されているということが初めて明らかになりました。

【今後の展開】

神経伝達物質の放出が損なわれると、ヒトは様々な神経疾患を引き起こすことが知られています。今回の研究成果はヤリイカの神経細胞を用いて得られたものですが、基本的なシナプス小胞の輸送機構はラブ27と同様に進化的に保存されているはずであり、ヒトの神経細胞でも同様な機構が存在するものと考えられます。実際、グリセリ症候群患者の一部では神経疾患を伴うという報告もありますので、ラブ27の機能障害とヒトの病態との関連が今後さらに解明されることが期待されます。

※本研究成果は、文部科学省特定領域研究分子脳科学「神経機能発現における Rab シグナリングネットワークの解析」（研究代表者：福田光則 東北大学大学院生命科学研究科教授）及び、同省グローバル COE プログラム（脳神経科学を社会に還流する教育研究拠点、代表者：大隅典子 東北大学大学院医学系研究科教授）によるものです。

【図及び説明】



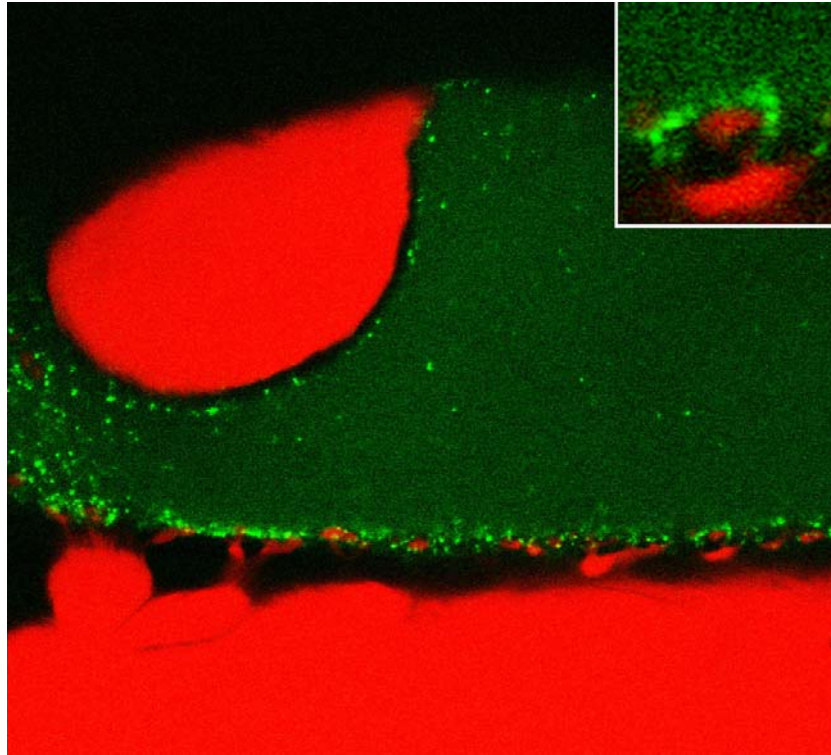


図2 ヤリイカ巨大軸索内におけるラブ27のシナプス小胞への局在
 ヤリイカ巨大軸索のラブ27を特異的な抗体で緑色に、樹状突起を赤色で染色しています。ラブ27を示す緑色のシグナルが赤の樹状突起を取り囲む様子が分かります（挿入図）。

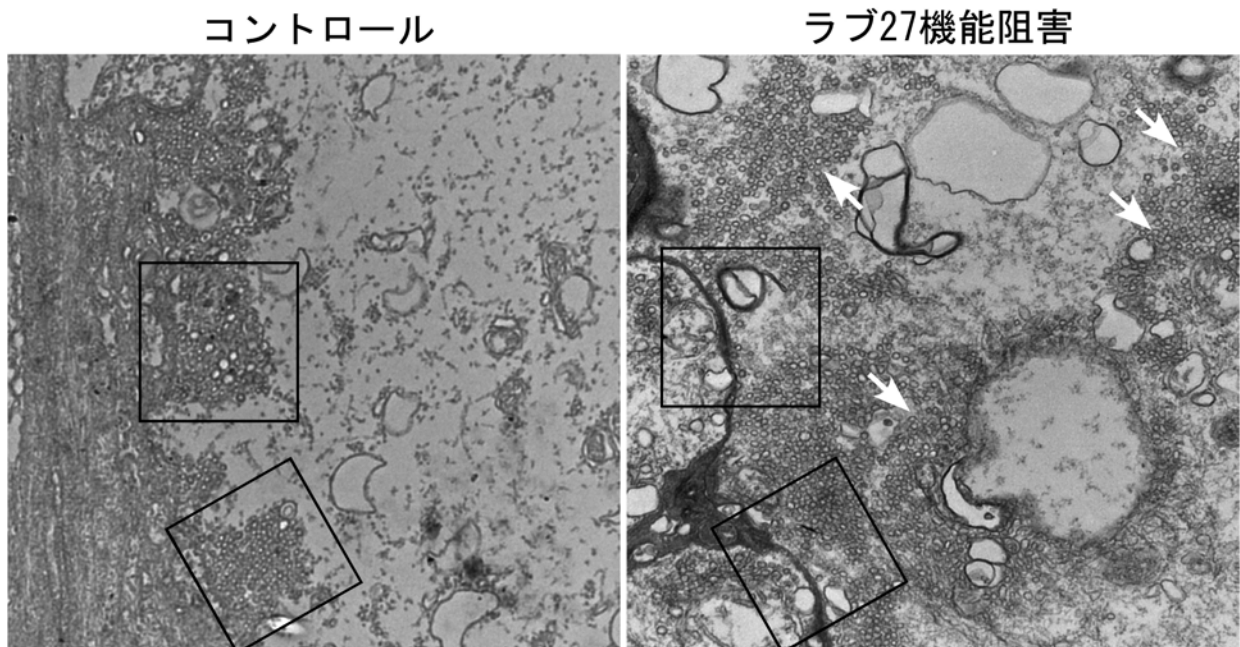


図3 ラブ27の機能阻害によるリサイクル小胞の細胞膜への輸送障害
 通常のヤリイカ巨大軸索では、シナプス小胞が活動領域（四角）と呼ばれる細胞膜の領域に多数結合して見られますが（左側）、機能阻害抗体を導入した細胞では、シナプス小胞が活動領域から離れた部分で蓄積しています（右側、矢印）。

【用語説明】

* 1 シナプス

神経細胞からは二本の突起が伸びており、長い方を軸索、木の枝のように複雑に分岐した短い方を樹状突起と呼びます。神経細胞は、これらの突起を介してネットワークを形成しますが、その連絡の場をシナプスと呼びます（図1）。シナプスは次の神経細胞と密着しているのではなく、僅かな隙間（シナプス間隙）があります。このため、細胞体から伝えられて来た電気信号は、シナプスで化学物質の信号（シナプス小胞からの神経伝達物質の放出）に変換されて、次の神経細胞に情報が伝達されます。

* 2 ヤリイカ巨大軸索

その名の通り、イカの軸索は哺乳動物のものに比べ非常に太く（0.5 mm）、抗体などの分子をマイクロインジェクションすることが可能なため、神経伝達物質放出機構の研究に適した材料の一つです。古くは、ホジキンとハックスリーが、この巨大軸索を用いて神経興奮のメカニズムを明らかにし、ノーベル生理学医学賞（1963年）を受賞しています。

* 3 低分子量 G タンパク質ラブ

シナプス小胞などの小胞や膜の輸送（膜輸送と総称される）を適切に行うためには交通整理人（制御タンパク質）の存在が不可欠です。この交通整理人の一つとして酵母からヒトまで普遍的に存在しているのが低分子量 G タンパク質 Rab（ラブ）です。ヒトには 60 種類以上のラブが存在しており、それぞれが固有の膜輸送を制御すると考えられています。

* 4 Griscelli 症候群

低分子量 G タンパク質ラブ 27A の変異により発症する稀なヒトの遺伝病で、メラノサイト（メラニン色素産生細胞）におけるメラニン色素輸送異常による毛髪の色白化を特徴とします。この症候群の患者（あるいはそのモデルマウス *ashen*）は、色素異常以外にも免疫顆粒の放出異常による免疫不全、膵臓β細胞からのインスリン分泌不全、さらに一部の患者では神経疾患の症状を示すことが報告されていますが、分泌不全の発症機構は未だ十分に解明されていません。

* 5 プレスリリース（2004年11月15日）

『メラニン色素』の輸送メカニズムを解明 —肌や髪の毛が黒くなる仕組み—
(<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2004/041115/index.html>)

【論文題目】

Yu, E., Kanno, E., Choi, S., Sugimori, M., Moreira, J. E., Llinás, R. R. & Fukuda, M. (2008) Role of Rab27 in synaptic transmission at the squid giant synapse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

「神経伝達物質放出における低分子量 G タンパク質 Rab27 の役割」

(お問い合わせ先)

東北大学大学院生命科学研究科

教授 福田 光則 (ふくだ みつのり)

電話番号： 022-795-7731

Eメール： nori@mail.tains.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学脳科学グローバルCOE

広報・コミュニケーション担当

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号： 022-717-7908

ファックス： 022-717-7923

Eメール： f-nagami@mail.tains.tohoku.ac.jp