

神経細胞の分化・可塑性を制御する RNA プログラムとその破綻

RNA-based Regulations Underlying Neuronal Functions and the Implications in Human Neurological Disorders

東海大学創造科学研究機構医学部門 飯島崇利

成人脳では約 1000 億個にも及ぶ神経細胞が複雑かつ精密なネットワークを築く。複雑な脳構造の構築と高次機能の発現には膨大な生命情報を必要とすることが予想されるのに対し、ヒト遺伝子の総数は僅か 2-3 万個程度に過ぎない。このような限られた遺伝子数のなかでどのように哺乳類の生命高次現象がプログラムされているのかは未だに大きな謎である。

これまで発表者はシナプスの形成や機能の鍵を握るタンパク質をコードする遺伝子群の発現がどのように調節されているのか、主にトランスクリプトームレベルでの制御に焦点を当て、その分子基盤の解明に取り組んできた。特に現在注目しているのは**選択的スプライシング**である。選択的スプライシングは単一の遺伝子から複数の遺伝子産物を生み出し生命情報を多様化させる重要な仕組みである。脳は選択的スプライシングの最も盛んな臓器であり、高等動物における複雑な組織構造と機能のプログラミングに強く寄与していることが示唆される。発表者らは、中枢神経系において選択的スプライシングを制御するメカニズムに注目し、興味深いスプライシング因子として、KH ドメイン型 RNA 結合タンパク質である **SAM68, SLM1/2** を同定してきた。SAM68 は中枢神経系で主要なシナプス形成因子である Neurexin の選択的スプライシングを神経活動依存的に制御しているファクターであることが分かった (Iijima et al., *Cell*, 2011)。SLM1 と SLM2 は SAM68 のファミリー分子であり、これらもまた Neurexin のスプライシング制御因子であること、互いに異なった神経細胞群に発現して神経細胞種に特異的なスプライシング制御を行っていることを明らかにしてきた (Iijima et al., *J. Cell Biol.* 2014)。このような **SAM68/SLM による時空間的な選択的スプライシング活動**によって生み出される生命情報の多様性と神経系での機能的役割についてさらに検討するため、最近エキソンレベルでの網羅的トランスクリプトーム解析を行い興味深い標的 RNA 分子の同定してきた。現在はこれらの分子のスプライシング変化と神経回路の形成・維持などの機能との関わりについて調べており、本講演ではこれに関する最近の成果について紹介する。

また、多様な生命情報の創出が健全な精神活動に重要であることは、その破綻によって多くの脳・神経疾患を引き起こされることから明らかである。発表者らはさらに独自のアプローチにより広汎性発達障害におけるトランスクリプトームレベルでの異常について調べてきた。最近、*in vitro* 系で**自閉症モデル神経細胞**を確立し (Y.Iijima et al., *Sci. Rep.*, in press)、これを用いたエキソンレベルでの網羅的トランスクリプトーム解析によって複数の興味深い遺伝子の発現変動やスプライシング変化を見いだした。現在、自閉症の発症や病態との関連性について検討しているので、これらのデータについても本講演で触れたい。