

## 成熟脳におけるシナプス改変・維持過程を担う新しい分子機構

### A novel molecular mechanism which underlies synapse remodeling and maintenance in mature brain

慶應義塾大学 掛川 渉

私たちの脳を構成する神経細胞は、「シナプス」を介して互いに結合し、記憶や学習に必須な神経回路網を構築する。近年、幼少期に構築されたシナプス回路は、成熟期においても尚、経験や学習に応じて絶えず改変されることが分かってきた。そのため、シナプスの形態や機能を制御する仕組みを明らかにすることは、記憶・学習を分子レベルで理解する上で重要である。

シナプスを制御する分子として、自然免疫系をささえる補体 C1q やその機能ドメインを有する C1q ファミリー分子が最近注目されている。これまで私たちは、遺伝子欠損マウスの解析により、C1q ファミリーに属する *Cbln1* が、運動記憶を担う小脳の平行線維—プルキンエ細胞間シナプスの形成と機能に関わることを報告した (*Science*, '10)。加えて、小脳の登上線維—プルキンエ細胞間シナプス (登上線維シナプス) に選択的に発現する新規 C1q ファミリー分子の C1q 様分子 1 (C1q-Like protein 1; C1qL1) が、同シナプスを成熟化させ、運動記憶を制御することも明らかにした (*Kakegawa et al., Neuron*, '15)。しかし、これらの C1q ファミリー分子が、成熟脳でのシナプス改変・維持過程にどのように関与しているかは、生まれつき遺伝子を欠く遺伝子欠損動物の解析では不明である。そこで本研究では、成熟脳での遺伝子急性除去技術を駆使し、成熟期登上線維シナプス改変における C1qL1 の機能的役割について追究した。

まず、成熟期小脳の登上線維シナプスにおける C1qL1 の重要性を調べるため、成熟 C1qL1 欠損マウスに外来性 C1qL1 を導入した。すると、欠損マウスにおいて生後発達期に刈り込まれなかった過剰な登上線維が成熟期の段階において刈り込まれ、最終的に1つのプルキンエ細胞に1本の登上線維が投射する、いわゆる正常な“1本支配”の投射様式を示した。また、C1qL1 欠損マウスで観察されたシナプス可塑性障害や運動記憶・学習異常もほぼ完全に回復することが分かった。次に、成熟野生型マウスに発現する内在性 C1qL1 を、RNA 干渉法を用いて急性除去した。C1qL1 除去用 microRNA を Lentivirus ベクターにより登上線維起始核である下オリブ核の神経細胞に導入すると、高効率で C1qL1 発現を抑えることができた。面白いことに、C1qL1 を急性除去した登上線維では、発達期に形成されたシナプスがはずれ、同時に同線維の退縮も認められた。また、C1qL1 を急性除去したマウスでは、シナプス可塑性に加え、運動記憶・学習が著しく障害された。さらに、C1qL1 除去された細胞に microRNA 耐性を有する C1qL1 を発現させるとその表現型が改善されたのに対し、C1qL1 の受容体として同定された BAI3 (Brain-specific Angiogenesis Inhibitor 3) との結合能を欠いた変異型 C1qL1 を発現させた場合、表現型の回復は認められなかった。以上の結果から、登上線維シナプスは成熟期においてもダイナミックに改変され、その過程において C1qL1-BAI3 相互作用が重要な役割を担っていることが示唆された (論文投稿準備中)。

興味深いことに、C1qL1 の類似分子 (C1qL2, C1qL3) は、小脳だけでなく様々な脳領域に広く発現している。私たちは最近、陳述記憶や空間記憶を担う海馬シナプスに C1qL2/C1qL3 が限局し、同シナプスに選択的に発現するカニン酸型グルタミン酸受容体の局在様式を調節していることを明らかにした (*Neuron*, '16)。今後、これらの分子群が成熟脳の各領域において、どのような分子と相互作用し、そして、どのような分子機構を介して機能しているのかについて、より詳細に解析していきたい。