

神経系に於ける新しい情報伝達システムの解明

Elucidation of a novel information processing system in the nervous system

山梨大学 竹田 扇

一次繊毛 (primary cilia) は一部の浮遊細胞を除く体の全ての細胞に存在する細胞小器官であり、長さは数~10 μm 、直径が 0.5 μm で、通常細胞一個あたり一本が存在する。一次繊毛は一般に細胞外の環境を感知するアンテナの役割を果たす構造であるとされており、神経系細胞にも例外なく存在する。一次繊毛形成不全や機能異常が精神遅滞や、肥満、精神分裂病など中枢神経系の機能不全を惹起することがマウスでの研究やヒトでの症例で知られているが、その分子機構に関しては不明な点が多かった。一方、これまで神経系の情報伝達に関する研究は神経細胞やシナプス伝達を中心としたパラダイムが中心であり、神経膠細胞と神経細胞の関係、或いはシナプス伝達以外の情報伝達系に関しては未開拓の領域が多く残っている。更に、一次繊毛構成分子のプロテオーム解析は繊毛の機能を解析する上で必須であるが試料調製が難しい事もあり一部の特殊な細胞で行われているに過ぎなかった。この様に一次繊毛が脳機能に重要な役割を果たしている事が予想されていたが、これらを結びつける分子レベルの解析は殆ど進んでいなかった。

本研究では (1) 一次繊毛のプロテオーム解析を行い、繊毛を介した様々な情報伝達機構を解明する手掛かりを得る事、(2) 中枢神経系の主要な神経膠細胞であるアストロサイトでの一次繊毛の機能を明らかにする事、(3) 末梢神経系での髄鞘形成を担う Schwann 細胞 (SC) の一次繊毛の機能を明らかにする事、の3つの目標を掲げ一次繊毛がどのようなかたちで神経機能に関与するかを解析した。プロテオーム解析は細胞一個当たり数十本の一次繊毛を有する脈絡叢上皮細胞を用いて行った。ジブカイン (Dibucaine) で脱繊毛を行い、密度勾配遠心法を用いて単離した繊毛分画から 1115 個の分子が同定され、明らかなコンタミネーションを除いた 868 分子が一次繊毛のプロテオームとして同定された。この中で、既知の繊毛関連分子に加え様々な情報伝達ならびに動繊毛関連分子などを同定した。取り分け脈絡叢上皮細胞が運動繊毛と感覚繊毛のモザイクである事がわかり、繊毛の分子進化の観点から大変興味深い。一方、アストロサイトの一次繊毛はソニックヘッジホッグ (Sonic hedgehog, Shh) の情報伝達分子を発現しており、細胞がストレス環境下に置かれた際、一次繊毛を介したシグナル伝達が細胞生存率を高めている事を明らかにした。この結果は、神経保護効果が一次繊毛を介している事を示唆している。また、SC でも非分裂期の特定時期に一次繊毛が発現しており、ここにも Hh シグナル伝達分子が局在する事が明らかになった。しかもこの場合には、Shh ではなくデザートヘッジホッグ (Desert hedgehog) のみが髄鞘形成促進に関係していることを明らかにした。以上を通じて神経系での一次繊毛を介したシグナル伝達系とその機能の一端が neuron-glia 連関という観点から明らかとなった。