



本件の報道解禁につきましては、
平成28年8月19日(金)午前1時
以降にお願いいたします。

平成28年8月17日

がん関連タンパク質が神経シナプス結合の調節をしていることを発見
- ショウジョウバエ幼虫の運動神経を用いて証明 -

【本研究成果のポイント】

- ◆ 神経シナプスのかたちと機能を調節する分子として Strip タンパク質を見出しました。
- ◆ Strip は、がん抑制タンパク質として知られる Hippo タンパク質の活性を抑制することで神経シナプスを調節していました。
- ◆ Strip、Hippo タンパク質は共にヒトにも存在するため、神経の形づくりに関わる基本的な仕組みや、神経関連の遺伝病などの発症機序の理解に繋がることが期待されます。

【概要】

広島大学大学院理学研究科生物科学専攻の干原崇裕教授らの研究グループは、ショウジョウバエを用いた研究により、がん関連タンパク質である Strip、Hippo が神経シナプス結合を調節していることを発見しました。さらに、Strip、Hippo タンパク質は神経シナプス内のアクチン細胞骨格に作用することで神経シナプスに影響を与えていることも突き止めました。本研究成果は、8月18日午後0時(米国東部標準時間-日本時間 19日午前1時)に「Cell Reports」オンライン版に掲載されます。

本研究は、東京大学大学院薬学系研究科(三浦正幸教授、佐久間知佐子研究員、および当時の大学院生斎藤佳絵さん、梅原智輝さん)、東京都医学総合研究所(前田信明プロジェクトリーダー、神村圭亮研究員)、スタンフォード大学生物学科(Timothy J. Mosca 研究員)との共同研究による成果です。

【背景】

私達が物事を記憶したり身体を動かしたりするには、脳の中の神経細胞が特定の相手とシナプス結合をつくって神経情報を連絡しあう必要があります。そのため、神経回路形成において、適切な場所に適切な数の神経シナプス結合をつくるのが重要になってきます。発表者らは、神経突起の伸長を制御する因子 Strip タンパク質を研究する過程で、Strip が神経シナプス部位にも存在していることを見出しました。Strip は、がん抑制因子として注目を浴びている Hippo タンパク質を抑制します。しかし、がん関連タンパク質である Strip、Hippo が神経シナプスにおいてどのような機能を持っているかは全く分かっていませんでした。今回、神経シナプス研究に頻用されるショウジョウバエ幼虫の神経筋接合部シナプスを用いて、Strip、Hippo の神経シナプス調節における役割の解明を目指し研究を行いました。

【研究成果の内容】

ショウジョウバエの幼虫は、体表にある筋肉の弛緩・収縮を繰り返すことによって運動しています。この体表の筋肉をコントロールするために運動神経の軸索が筋肉表面にシナプス結合をつくっており、このシナプス領域を“神経筋接合部(注1)”と呼びます。神経筋接合部における運動神経軸索末端(注2)では、シナプス小胞(注3)が充填された“ブートン”と呼ばれるこぶ状の構造が連なっています。まず発表者らは Strip がこのブートンの中に局在して

いることを見出しました。さらにショウジョウバエの遺伝学的手法、および生化学的手法を駆使することにより、Strip はがん抑制因子 Hippo と結合し、その活性を抑制することで小さなブートンである“サテライトブートン”の形成を調節していることを明らかにしました。この際、Strip-Hippo によるシグナル伝達経路はシナプス内の直鎖状アクチンの重合度合いを制御することでシナプスのかたちや機能を調節していると考えられます。

【今後の展開】

本研究によって、がん関連タンパク質である Strip と Hippo が神経シナプスのかたちと機能の調節に密接に関わっていることが明らかになりました。これまで、盛んに増殖を繰り返す“がん細胞”を中心に Hippo タンパク質の機能が解析されてきました。さらに Hippo タンパク質の調節因子も数多く報告されています。今回の発見では、既に細胞分裂を終えた、もう細胞分裂しない“神経細胞”における Hippo タンパク質の機能が明らかになりました。よって今後は、発生を終え、成熟した個体の神経系における Strip、Hippo タンパク質の役割に注目が集まることが予想されます。例えば、どのような神経刺激が神経シナプス内 Strip、Hippo タンパク質の活性を制御し、神経シナプスを調節しているのかを明らかにすることが重要な課題になります。また、Strip、Hippo タンパク質は共にヒトにも存在するため、本研究の成果はショウジョウバエにおける発見に留まらず、ヒトの神経シナプスの形づくりに関わる基本的な仕組みや、神経関連の遺伝病発症メカニズムの解明、さらにはがんと神経疾患の関わりについても理解を深めるきっかけになると予想されます。

用語解説

(注 1) 神経筋接合部

運動神経と骨格筋がシナプスを形成する場所。運動神経から骨格筋へと神経情報が伝達される。

(注 2) 軸索

神経細胞の細胞体から伸びる細い突起で、神経情報の出力を担う。

(注 3) シナプス小胞

グルタミン酸などの神経伝達物質を内包した脂質二重膜による小胞。

【発表論文】

著者

Chisako Sakuma, Yoshie Saito, Tomoki Umehara, Keisuke Kamimura, Nobuaki Maeda, Timothy J. Mosca, Masayuki Miura and Takahiro Chihara*

* Corresponding author (責任著者)

論文題目

The Strip-Hippo pathway regulates synaptic terminal formation by modulating actin organization at *Drosophila* neuromuscular synapses

掲載雑誌

Cell Reports

URL

<http://cellreports.cell.com>

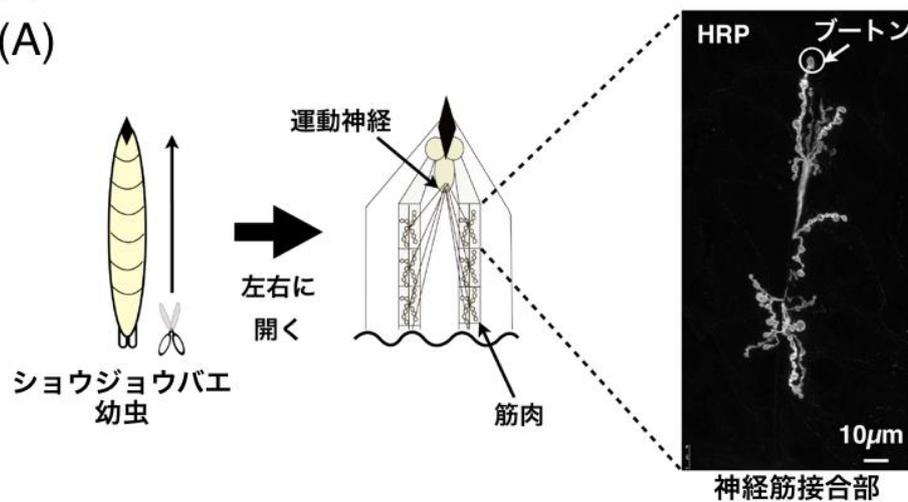
DOI 番号

10.1016/j.celrep.2016.07.066

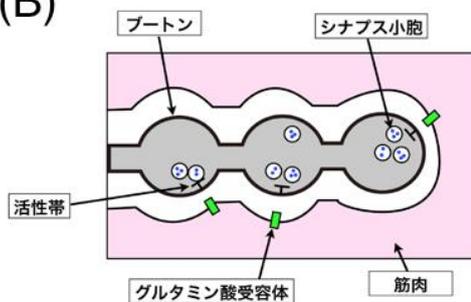
【参考資料】

図 1

(A)



(B)



(C)

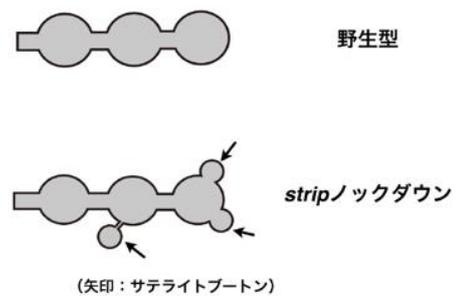


図 1：ショウジョウバエ幼虫の神経筋接合部

(A) ショウジョウバエ幼虫の運動神経は各体節表面の骨格筋へ軸索を伸長し、シナプス結合している。運動神経の終末部位には“ブートン”と呼ばれるこぶ状の構造がある。右端の写真は運動神経の軸索のみを染め出すことでブートン構造が連なっている様子が分かる。(B) シナプスブートンの模式図。ブートン内には神経伝達物質を含んだシナプス小胞が存在する。(C) 運動神経における Strip タンパク質の量を減らすと（ノックダウン）、小さなブートン（サテライトブートン）が過剰に作られる。

図2

運動神経 軸索末端のシナプス形成

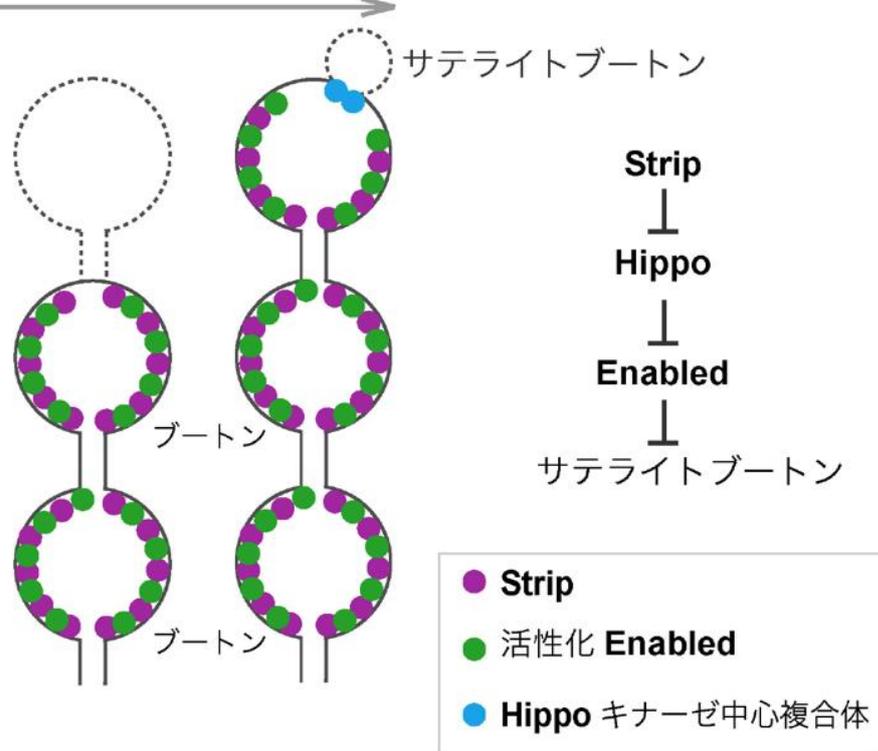


図2：Strip, Hippo タンパク質による神経シナプス制御のモデル図

Strip タンパク質(紫色)はボタン内に存在する。神経に何かしらの刺激が入ることにより、Strip タンパク質が局所的に消失し、代わりにその部分で Hippo タンパク質が活性化する(青色)。局所的に活性化した Hippo タンパク質はアクチン制御因子 Enabled (緑色) を介してアクチン細胞骨格の重合度合いを制御し、最終的にシナプス構造と機能に影響を及ぼす。

【お問い合わせ先】

大学院理学研究科 生物科学専攻 細胞生物学研究室
教授 千原崇裕
Tel : 082-4 2 4-7 4 4 3 FAX : 082-4 2 4-0 7 9 3
E-mail : tchihara@hiroshima-u.ac.jp
発信枚数 : A 4 版 4 枚 (本票含む)