



令和4年2月18日

細胞のタンパク質工場（小胞体）が正常な神経回路を作り上げる仕組み
～工場員 Meigo と工場製品 Toll-6 が織り成す神経のパートナー探し～

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 小胞体分子 Meigo（マイゴ）は、膜タンパク質である Toll-6 受容体を神経細胞内の正しい場所に配置させる役割を持つ。
- Toll-6 受容体を調節する小胞体分子として、タンパク質の構造を保護する役割を持つ Gp93 を発見。
- Meigo と Gp93 が Toll-6 受容体の機能をコントロールすることで正常な神経回路が作られていることが明らかになった。

【概要】

神経回路の形作りに関与する小胞体分子 Meigo の機能を、ショウジョウバエの遺伝学的手法を用いることで明らかにしました。ニューロンの内部構造である小胞体の分子 Meigo が、どのようにしてニューロンの外部構造（突起の長さや方向）を調節し、神経回路を作り出すかは長年の謎でした。今回の研究で Meigo は、ニューロンの表面に存在する Toll-6 受容体の量を調節することで神経回路作りを制御していることが明らかになりました。さらに、小胞体分子 Gp93 も神経回路作りに関与することを見出しました。

本研究は、広島大学大学院統合生命科学研究科の博士課程後期の亀村興輔さん、千原崇裕教授らの研究グループと、東京大学大学院薬学系研究科の三浦正幸教授、森谷浩幸さん（当時大学院修士課程）との共同研究による成果で、2022年2月5日、アメリカ発牛学会誌「Developmental Biology」にオンライン掲載されました。

論文タイトル：

Endoplasmic reticulum proteins Meigo and Gp93 govern dendrite targeting by regulating Toll-6 localization.

著者：

亀村興輔^{1, 4}, 森谷浩幸^{3, 4}, 浮田有美子¹, 奥村美紗子^{1, 2}, 三浦正幸³, 千原崇裕^{1, 2}

1：広島大学大学院統合生命科学研究科 生命医科学プログラム

2：広島大学大学院統合生命科学研究科 基礎生物学プログラム

3：東京大学大学院薬学系研究科 遺伝学教室

4：同等貢献

掲載雑誌：

Developmental Biology

<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2022.02.002>

【背景】

脳内の機能的な神経回路を作るには、各ニューロンの軸索^(注1)と樹状突起^(注2)が正確にシナプス結合することが重要です。千原教授の研究グループは、小胞体分子である Meigo が、脳内における樹状突起の正確な伸長（ターゲッティング）を制御していることを報告していましたが、その詳細な仕組みは不明なままでした。今回、遺伝学的な解析に適したショウジョウバエの嗅覚神経回路をモデル神経回路として活用し、Meigo による樹状突起ターゲッティングの分子機構の解明に取り組みました。

【研究成果の内容】

ショウジョウバエ嗅覚系一次中枢には約 50 個の“糸球体”と呼ばれる球状の構造体があり、それぞれの糸球体に異なる匂い情報が伝達されます（図1）。投射神経の樹状突起はそれぞれ一つの糸球体に伸び、糸球体から匂い情報を受け取ります（図1：右側拡大図）。Meigo タンパク質は、小胞体でタンパク質の機能をコントロールすることで、側方側への樹状突起ターゲッティングに寄与しています（図2：左側）。しかし、その背後にある分子的な仕組みにはよく分かっていませんでした。今回、ショウジョウバエの遺伝学的手法（MARCM 法）を用いることで、ショウジョウバエ脳内の投射神経だけで Meigo 遺伝子を欠損させました（*meigo* 変異投射神経：*meigo* 変異ホモ接合体の投射神経）。その結果、*meigo* 変異投射神経では、「樹状突起ターゲッティングへの関与が報告されている Toll-6 受容体」が本来存在すべき場所とは異なる場所に異常蓄積していることを見出しました（図2：右側）。このことから、Meigo は Toll-6 受容体の局在を調節することで、樹状突起のターゲッティングを制御することが示唆されます。Meigo がなくなることで、①小胞体でのタンパク質品質管理に異常が生じる、②Toll-6 受容体の構造が異常となる、③Toll-6 タンパク質が正しい場所（樹状突起の細胞表面）へ運ばれなくなる、④その結果、樹状突起の異常なターゲッティングが起こる、と考えられます。さらに、本研究の過程で、Toll-6 受容体のタンパク質構造を保護することが報告されている小胞体シャペロン Gp93 も、Toll-6 タンパク質の量を調節し、側方側への樹状突起ターゲッティングに関わっていることが明らかになりました。

用語解説

（1）軸索

ニューロンの細胞体から伸びる突起で、一般には一本の長い突起。神経情報を出力する（神経情報の出力場所）。

（2）樹状突起

ニューロンの細胞体から樹木の枝のように分岐した突起。軸索からの神経情報を受け取る（神経情報の入力場所）。

【今後の展開】

今回の研究から、Meigo が Toll-6 受容体の機能を調節することで樹状突起ターゲッティングを制御していることが分かったのですが、Meigo がどのようにして Toll-6 タンパク質を調節しているのかに関しては、今後の研究でさらに追求する必要があります。また、小胞体シャペロンである Gp93 は、細胞内のタンパク質恒常性維持（品質管理）に重要なタンパク質であることが知られているのですが、神経回路作りにおいても特殊な役割を果たしていることは驚くべき発見です。他の小胞体シャペロンも同様の機能を持っているのかを解析することで、神経回路形成における小胞体機能のさらなる理解につながることを期待されます。

細胞の恒常性維持に関わる小胞体は、神経疾患疾患など多くの病気との関連が報告されています。Meigo による樹状突起ターゲッティングの分子機構の解明は、小胞体関連疾患の発症機序の解明にも繋がることを期待されます。

【お問い合わせ先】

大学院統合生命科学研究科 生命医科学プログラム/基礎生物学プログラム
細胞生物学研究室
教授 千原崇裕
Tel : 082-424-7443 FAX : 082-424-0734
E-mail : tchihara@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A4版 4枚 (本票含む)