



2019年5月7日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部  
聖マリアンナ医科大学

## 記憶・学習時に伴うシナプス再編を担う分子機構を解明

### －神経活動に応じたシナプスのスクラップ&ビルド－

慶應義塾大学医学部生理学教室の柚崎通介教授、聖マリアンナ医科大学生理学教室の井端啓二助教、幸田和久教授らは、シナプス（注1）を新しく作り出す働きを持つタンパク質 Cbln1（注2）が、神経活動に応じて神経細胞のライソソーム（注3）から分泌されることを、マウスを用いた実験により明らかにしました。

ライソソームは、タンパク質を分解する酵素をもつ細胞内小器官であり、不要となった細胞内タンパク質の分解を担います。今回の研究により Cbln1 は神経細胞の軸索（注4）にあるライソソームに存在することがわかりました。また神経活動が亢進すると、軸索からライソソームの内容物（タンパク質分解酵素と Cbln1）が細胞外に分泌されることが初めてわかりました。

これらの実験結果から、タンパク質分解酵素による細胞外環境の破壊（スクラップ）と Cbln1 によるシナプス形成（ビルド）が、協調して働くことによって、神経活動に応じたシナプスの再編が起きる可能性が示唆されます。シナプス再編は記憶・学習（注5）の実体であり、その障害は多くの精神疾患や神経発達症（注6）で報告されています。本研究の成果は正常発達機構やこれらの病態の理解と新しい治療法の開発につながることで期待されます。

本研究の成果は、2019年5月6日（米国東部時間）に米国科学雑誌『Neuron』にオンライン速報版で公開されました。

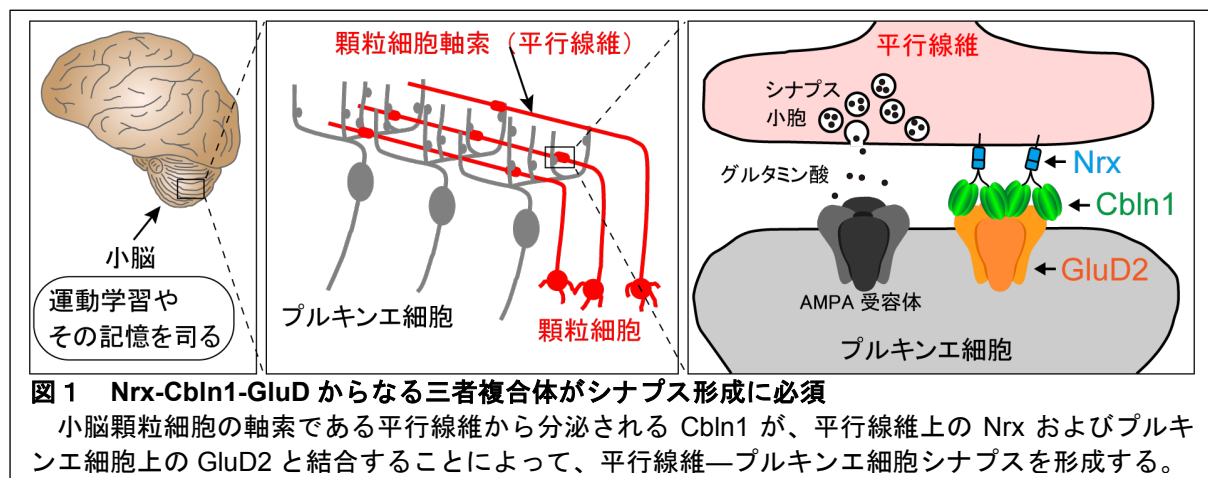
#### 1. 研究の背景

私たちの脳は視覚情報、聴覚情報、運動機能などそれぞれの機能を発揮する神経回路網によって成り立っています。神経回路網は、約 860 億個の神経細胞が、それぞれお互いに「シナプス」という結び目によってつながることによって形成されます。それぞれの神経細胞には平均して 1 万個ほどのシナプスがありますので、シナプスの数は 1,000 兆個に達するとされています。シナプスは、遺伝情報に基づいて形成されるのみではなく、生後の環境因子や経験・学習によって生涯にわたって機能的にも形態的にも変化を受け続けます。

このような神経活動に応じたシナプス再編過程を理解することは、シナプスに病変が存在するうつ病・統合失調症などの精神疾患や、自閉スペクトラム症などの神経発達症、さらにアルツハイマー病を初めとする認知症などの神経疾患の病態を解明し、新しい治療方法を開発するために、極めて重要な課題となっています。

本研究グループはこれまでに、免疫系で異物を認識する補体に似た補体ファミリー分子の Cbln1 が小脳の顆粒細胞から分泌され、シナプス形成過程を制御することを報告しました (Hirai et al., Nature Neurosci 2005)。

運動学習やその記憶を司る小脳には、顆粒細胞の軸索（平行線維）とプルキンエ細胞の樹状突起の間に多数のシナプスが存在します。顆粒細胞で産生された Cbln1 は、平行線維上に存在する受容体ニューレキシン（以下、Nrx）と結合すると同時に、プルキンエ細胞の樹状突起に存在する  $\delta 2$  型グルタミン酸受容体 (GluD2) にも結合します (図 1)。

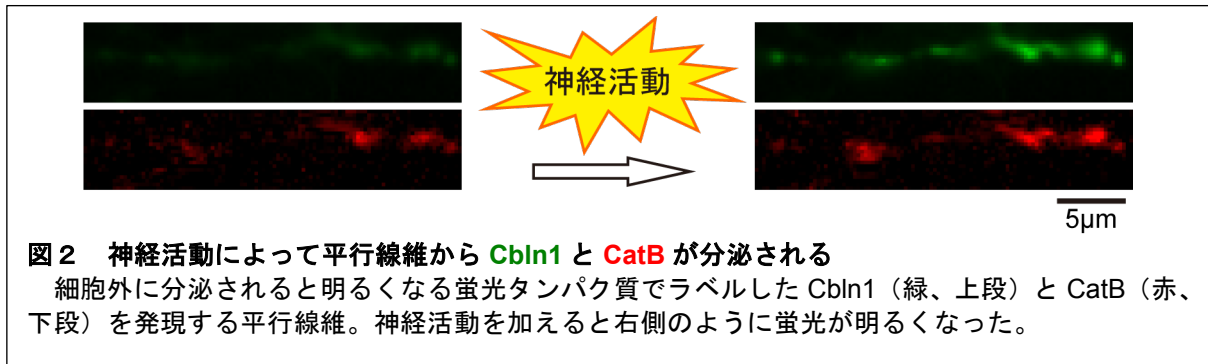


この Nrx-Cbln1-GluD2 からなる三者複合体が、平行線維とプルキンエ細胞の間のシナプス形成に必須であり、Cbln1 や GluD2 を欠損したマウスでは、これらのシナプスの数が激減し、運動失調や運動学習の障害が生じることをこれまでの研究報告で明らかにしています (Matsuda et al., Science 2010 / Elegheert et al., Science 2016)。

一方、運動学習によって平行線維—プルキンエ細胞間のシナプスの数が変化することがわかっています。しかしながら、いったいどのようにして神経活動が平行線維—プルキンエ細胞シナプスの変化につながるのか、この過程に Cbln1 が関与するのか、そもそも Cbln1 は平行線維からどのように分泌されるのか、など不明な点が多く残っていました。

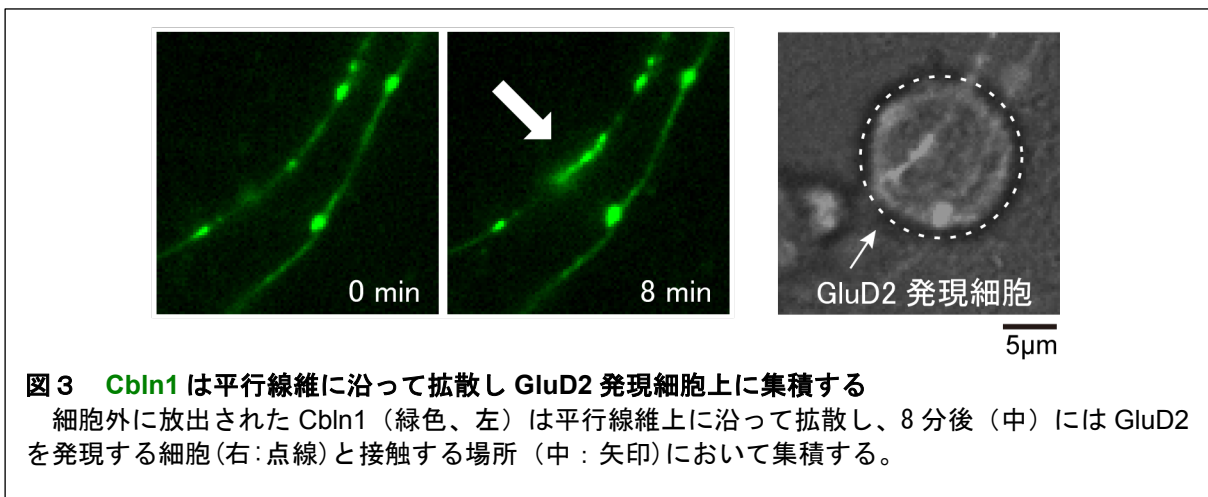
## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究グループは、Cbln1 が顆粒細胞の内部のどこに存在するかを調べました。その結果、Cbln1 は顆粒細胞の表面のみでなく、細胞内部に存在するライソソームとよばれる小器官に存在することがわかりました。ライソソームは細胞にとって必要のないタンパク質や老廃物を分解するための細胞内小器官であり、さまざまなタンパク質分解酵素を含んでいます。

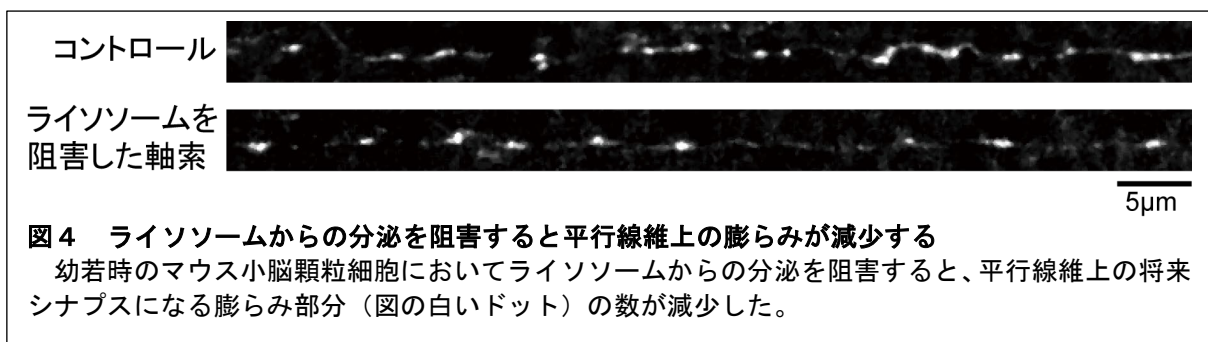


顆粒細胞の神経活動を一定期間亢進させると、細胞外から流入するカルシウムイオンによってライソソームは軸索（平行線維）の細胞膜と融合し、Cbln1 はカテプシン B (CatB) などのタンパク質分解酵素と共にライソソーム内から細胞外に分泌されることがわかりました (図 2)。

細胞外に放出された Cbln1 は平行線維上に存在する Nr1 即到座に結合したのちに、平行線維に沿って拡散し、近接する細胞上に存在する GluD2 と出会うとその場所に集積しました (図 3)。Cbln1 はこのようにして GluD2 を発現するプルキンエ細胞の樹状突起に集積しシナプス形成を引き起こすと考えられます。

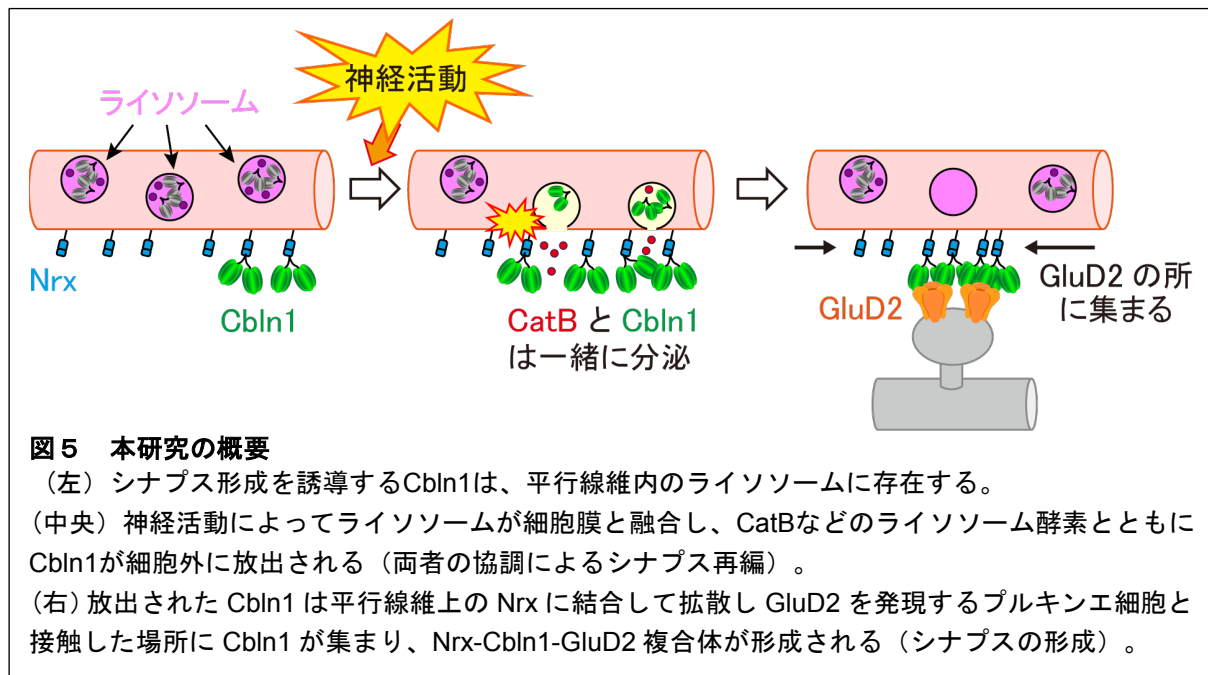


また、ライソソームから細胞外への分泌過程を阻害したところ、神経活動依存的な Cbln1 と CatB の細胞外への分泌が抑えられるとともに、マウス小脳においてシナプスのもとなる部分の数が減少することもわかりました (図 4)。



これらの研究によって、これまで謎であった神経活動とシナプス形成との関連を、シナプス形成分子 Cbln1 の神経活動依存性分泌という観点から初めて明らかにしました。また細胞内タンパク質の分解を担う小器官と考えられてきたライソソームに Cbln1 が局在し、CatB

などのタンパク質分解酵素と共に分泌されるということは、タンパク質分解酵素による細胞外環境の破壊（スクラップ）と Cbln1 によるシナプス形成（ビルド）が協調して働くという、全く新しい概念の創出につながりました（図 5）。



Cbln1 やそのファミリー分子である Cbln2, Cbln4 は小脳のみでなく、さまざまな脳部位においてシナプス形成や維持を制御すること、また、認知障害や自閉スペクトラム症に関与することがわかっています。本研究をさらに発展させることによって、これらの疾患の病態や新しい治療法の創出につながることが期待されます。また、アルツハイマー病などの神経変性疾患においては、変性タンパク質がライソソームから分泌されて、周りの神経細胞に伝播していく可能性も示唆されています。したがってライソソーム分泌機構の解明は、ライソソームをターゲットとした治療法の創出にもつながることが期待できます。

### 3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16H06461、JP15H05772、JP16K13107、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）の支援によって行われました。

### 4. 論文

英文タイトル: Activity-dependent secretion of synaptic organizer Cbln1 from lysosomes in granule cell axons

タイトル和訳: シナプス形成分子 Cbln1 は神経活動依存的に顆粒細胞軸索のライソソームから分泌される

著者名: 井端啓二、河野まや、鳴海栄、本橋淳子、掛川渉、幸田和久、柚崎通介

掲載誌: Neuron (オンライン速報版)

DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.044

## 【用語解説】

- (注1) シナプス：神経細胞と神経細胞の連絡部位。シナプスの前側にある神経細胞からグルタミン酸等の情報伝達物質が放出され、シナプスの後側の神経細胞がこれを受け取ることにより情報が伝達される。
- (注2) Cbln1：シナプス形成因子のひとつ。小脳においては顆粒細胞とプルキンエ細胞とのシナプス形成を誘導する。
- (注3) ライソソーム：真核生物の細胞内小器官のひとつで多数の加水分解酵素を持つ。リソソームとも呼ばれる。
- (注4) 軸索：神経細胞が持つ長い突起。他の神経細胞と接触してシナプスを形成する。神経伝達物質を放出する装置が多数存在している。
- (注5) 記憶・学習：記憶や学習と呼ばれる現象の神経細胞レベルの実体は、シナプス伝達効率の変化やシナプスの形態及び数の変化であり、これをシナプス可塑性と呼ぶ。
- (注6) 精神疾患や神経発達症：精神疾患及び神経発達症（自閉スペクトラム症や注意欠如・多動症など）は脳の神経回路の障害である。ヒトゲノム解析から、これらの疾患と関連するさまざまな遺伝子が同定されてきたが、中でもシナプス関連遺伝子が多く含まれており、これらの疾患は「シナプトパチー（シナプス病）」とも言われている。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 生理学教室  
教授 柚崎 通介（ゆざき みちすけ）  
TEL：03-5363-3749 FAX：03-3359-0437  
E-mail: myuzaki@keio.jp  
<http://www.yuzaki-lab.org/>

### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612  
E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。