

平成 30 年 5 月 8 日



国立大学法人 福井大学
TEL:0776-27-9733 (広報室)

幼少期に精緻化する嗅覚神経回路をつなぐ分子の発見

本研究成果のポイント：

- ◆マウス嗅覚系において一次神経は嗅球^(注1)に投射後、嗅覚受容体^(注2)を介した神経活動依存的に精緻化されるだけでなく、二次神経とのシナプス結合も同様に神経活動依存的に起きることを解明した。
- ◆軸索誘導分子^(注3)として知られる「セマフォリン7A (Sema7A)^(注4)」と「プレキシシンC1 (PlxnC1)^(注5)」が相互作用することによって、嗅覚一次神経と二次神経のシナプス形成が促され、二次神経の成熟が促されることを突き止めた。
- ◆Sema7Aの嗅覚一次神経での発現が神経活動に比例して増し、シナプス形成を促進することから、新生仔期に身近に存在する匂いが嗅覚神経回路形成に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

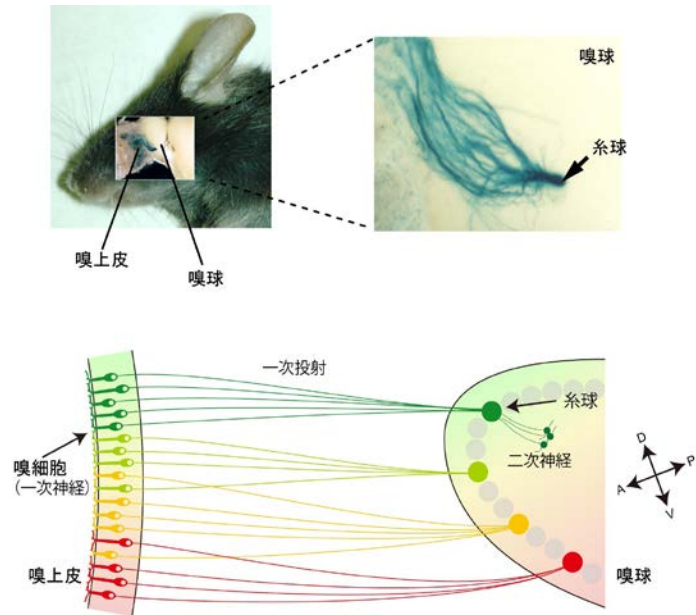
高等動物の神経回路は、遺伝的に決まった機構と神経活動依存的な機構によって構築される。マウス嗅覚系の神経回路においては、一次神経の投射後、新生仔期において神経活動依存的に一次と二次神経間のシナプス結合が生じ、引き続いて二次神経の成熟が不可逆的に起こる。本研究では、マウス嗅覚系一次神経と二次神経のシナプス結合が、一次神経側の Sema7A 分子と二次神経側の PlxnC1 分子の相互作用によって促進されることを発見した。Sema7A は嗅覚一次神経の活動に比例してその発現量を増すのに対し、PlxnC1 は生後約一週間限定で二次神経に発現する。Sema7A あるいは PlxnC1 いずれを欠失しても、嗅覚一次神経と二次神経間のシナプス形成は阻害され、二次神経の成熟も起きないことを、遺伝子改変マウスの解析から明らかにした。また、培養細胞を用いた再構成実験により、Sema7A と PlxnC1 の相互作用により後シナプス構成要素が凝集することを見出した。さらに、薬剤処理して、シナプスを通じて一次神経から二次神経に入る神経活動を阻害すると、二次神経の成熟が起きないことも見出した。以上のように本研究は、これまで未知であったマウス嗅覚系一次神経と二次神経のシナプス形成に関与する分子レベルを世界に先駆けて同定し、証明した画期的なものである。

本研究は、本学医学部・高次脳機能の、井上 展子（学術研究員）、西住 裕文（准教授）、坂野 仁（特命教授）らを中心として行われた。

〈研究の背景〉

高等動物の神経回路は、出生前後の時期において、遺伝的に決定された機構と神経活動依存的な精緻化によって形成される。マウス嗅覚系においては、嗅覚受容体によって決定される一次投射は嗅球において糸球構造を形成し、二次神経と接続する。糸球構造への収斂の際、神経活動依存的な精緻化が起こることが知られている。(図1) しかし、一次投射の後、二次神経とシナプス結合を行う機構に関しては、神経活動の影響を受けるのか、どの様な分子基盤によってシナプス結合が誘導されているのかなどは未解明であった。今回我々は、嗅覚神経回路形成を分子レベルで理解するために、どのような分子がこの段階で機能しているかをスクリーニングし、特定の機能分子ペアを見出すことに成功した。

図 1 : マウス嗅覚系における一次投射の様子

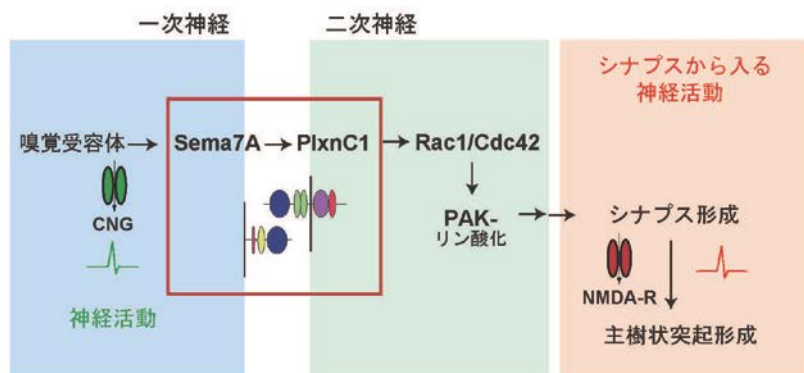


〈研究の内容〉

本研究では、マウス嗅覚系をモデルシステムとして用い、嗅覚系一次と二次神経の間のシナプス結合を担う分子基盤を明らかにした。

我々のグループはこれまで、嗅上皮から嗅球への一次投射に関して研究を行い、一次神経に発現する嗅覚受容体の種類によって、発現する軸索誘導分子や細胞接着分子の種類や発現量が決まり、一次神経回路が形成されることを報告してきた。今回は、嗅球上で一次神経と二次神経がどのような分子機構によってマッチングされるのかについて研究を行った。一次神経と二次神経にそれぞれ発現し、機能に働くペアを網羅的にスクリーニングした結果、Sema7A と PlxnC1 を同定した。Sema7A は一次神経の軸索末端に局在し、その発現量は嗅覚受容体の種類、あるいは一次神経の活動量によって制御されていた。一方 PlxnC1 は、二次神経で一様に発現するが、出生後一週間に限定して二次神経の樹状突起先端に局在することを見出した。Sema7A あるいは PlxnC1 を欠失した遺伝子改変マウスを作製し解析したところ、嗅覚一次神経と二次神経間のシナプス形成が阻害され、二次神経も未成熟のままであった。また、培養細胞を用いた再構成実験によって、Sema7A と PlxnC1 の相互作用が二次神経内へシグナルを伝達し、後シナプス構成分子の集積を促すことを見出した。この Sema7A/PlxnC1 シグナルが後シナプス形成を促進する現象は、遺伝子改変マウスを使った実験より、マウス生体でも起きていることが確認され、Rac1/Cdc42 経路^(注6)が活性化されることも明らかにした(図2)。さらには、薬剤処理によって、シナプス形成には影響を

図 2 : Sema7A/PlxnC1 シグナル伝達



及ばさないが、シナプスを介して二次神経へ神経活動が伝達されないようにすると、二次神経の成熟が阻害されることを発見した。この結果は、Sema7A/PlxnC1 シグナルを遮断すると、一次神経と二次神経間のシナプス形成が阻害され、その影響として二次神経に神経活動が十分に伝わらないために起きたと考えられる。

〈考察および今後の展開〉

今回の研究では、生後一週間に起きる Sema7A と PlxnC1 の相互作用が、嗅球上で起きる嗅覚一次神経と二次神経間のシナプス結合に必須であることを明らかにした。興味深いのは、一次神経で発現する Sema7A の量が嗅覚受容体を介した神経活動の強弱に比例しており、Sema7A の発現量が多い程、速やかにシナプス形成が起き、神経回路が完成する点である。現在我々は、「交通整理モデル」と「環境適応モデル」を考えている。生後のこの時期、嗅球上では一斉にシナプス形成が起こる。その際に混乱が生じないように、同じ情報を伝える神経回路を順番に接続するために、Sema7A/PlxnC1 シグナルの強弱が機能していると考えられる(「交通整理モデル」)。また、生後の外環境の匂い情報を素早く感知し、生き残っていくために必要な嗅覚情報を得るために、周囲に存在する匂いに反応する神経回路から先に作っていくために、Sema7A/PlxnC1 シグナルの強弱が機能している可能性が考えられる(「環境適応モデル」)。実際に、新生仔マウスは母親の匂いを早い段階で記憶し、近寄っていくことが知られている。いずれにしても、嗅神経回路形成が、遺伝的にプログラムされた仕組みに加え、神経活動に依存した仕組みがあることを見出した本研究成果は、嗅覚研究分野で新しい展開をもたらすと期待される。

今後は、Sema7A/PlxnC1 シグナルが阻害され、一次神経と二次神経間のシナプス形成が不完全な場合、マウスの行動にどのような影響を及ぼすかについて解析していきたいと考えている。夜行性であるマウスは、外界の情報を得るために、視覚よりも嗅覚に大きく依存している。よって、嗅覚情報を正常に知覚できない場合、エサや仲間への誘引行動、天敵からの忌避行動などに異常が生ずる可能性が高い。

また、新生仔期の外界からの感覚刺激が、神経回路形成やマウスの行動に影響を及ぼす現象は、マウス嗅覚研究の分野に留まらないと我々は考えている。ヒトの場合でも、幼少期に体験した故郷の匂い、母親の子守歌の声、親との触れ合いなどが、神経回路形成に影響を及ぼし、成長後の行動にも影響を与えている可能性が高い。よって本研究の成果は、将来的には、ヒトの場合の統合失調症や愛着障害など、神経活動の異常によって発症する病気の病因解明の一助になるに違いない。

〈用語解説〉

- (注 1) 嗅球 : 脳の前方下部に位置し、主嗅球と副嗅球からなり、揮発性の匂い情報は主嗅球で、不揮発性のフェロモンなどの情報は副嗅球によって、処理されている。主嗅球へは嗅細胞が投射し、脳側に存在する二次神経と接続し糸球体構造を形成している。
- (注 2) 嗅覚受容体 : 鼻腔の奥の嗅上皮に存在する嗅細胞にある G タンパク質結合型受容体の一種。匂い分子を受容すると活動電位が生じ、それが脳に伝わって匂いの知覚となる。
- (注 3) 軸索誘導 : 神経細胞はその情報を脳の様々な場所へ配信する為、いわば電線にあたる軸索を伸長する。この軸索を脳の正しい場所に導くのが軸索誘導で、様々な軸索誘導分子が関与している。
- (注 4) Sema7A : セマフォリン 7A。軸索誘導分子の一つで、通常軸索末端にリガンド(基質)として膜貫通型で発現し、相手方の細胞に働きかける。今回の研究によって、嗅覚系では一次投射及び二次投射において、後シナプス構造の形成に中心的役割を果たすことが分かった。
- (注 5) PlxnG1 : プレキシシン G1。軸索誘導分子の一つで、通常軸索末端にレセプター(受容体)として発現し、Sema7A などのリガンドを受容し、細胞内にそのシグナルを伝える。今回の研究によって、嗅覚系では一次投射及び二次投射において、後シナプス構造の形成に中心的役割を果たすことが分かった。
- (注 6) Rac1/Cdc42 経路 : Rho ファミリー低分子量 G-タンパク質の一つ。PAK のリン酸化を通じて、細胞骨格や微小管の変化、分子スイッチとしての機能など多彩な細胞内制御を行う。

〈論文タイトル〉

“Sema7A/PlxnC1 signaling triggers activity-dependent olfactory synapse formation”

(日本語タイトル:「マウス嗅覚系における神経活動依存的なシナプス形成を担うセマフォリン7A—プレキシンC1シグナル」)

〈著者〉

Nobuko Inoue, Hirofumi Nishizumi, Hiromi Naritsuka, Hiroshi Kiyonari, and Hitoshi Sakano

井上 展子 (福井大学 医学部 高次脳機能領域 学術研究員)

西住 裕文 (福井大学 医学部 高次脳機能領域 准教授)

成塚 裕美 (元 東京大学大学院医学系研究科 細胞分子生理学科 研究員)

清成 寛 (理化学研究所 研究員)

坂野 仁 (福井大学 医学部 高次脳機能領域 特命教授)

〈発表雑誌〉

「Nature Communications」(ネイチャー・コミュニケーションズ)

英国時間: 2018年5月9日10時(日本時間: 5月9日18時) 電子版に掲載

【DOI番号: 10.1038/s41467-018-04239-z】

〈お問い合わせ先〉 (注) メールアドレスの※マークは半角@に置き換えてください。

(研究に関すること)

井上 展子 (いのうえ のぶこ) E-mail: snon82811 ※ gmail.com

西住 裕文 (にしずみ ひろふみ) E-mail: saijyu ※ u-fukui.ac.jp

坂野 仁 (さかの ひとし) E-mail: sakano.hts ※ gmail.com

国立大学法人 福井大学 医学部医学科高次脳機能領域

〒910-1193 吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

TEL: 0776-61-8851

(報道担当)

国立大学法人 福井大学 広報センター

〒910-8507 福井市文京 3丁目 9番 1号

TEL: 0776-27-9733 E-mail: sskoho-k ※ ad.u-fukui.ac.jp