研究テーマ　マイクロエクソンによるシナプス形成と行動の調節

所属　学術研究部医学系

准教授 吉田 知之
https://researchmap.jp/YoshidaTomoyuki

研究分野	分子神経科学、脳科学
キーワード	シナプス、神経回路、学習、スプライシング、マイクロエクソン

研究室URL：　http://www.med.u-toyama.ac.jp/molneurosci/kousei/pg157.html

1. 研究のポイント

• 脳の構築原理・動物の行動調節原理・マイクロエクソンの調節原理の解明を目指した研究

2. 研究概要

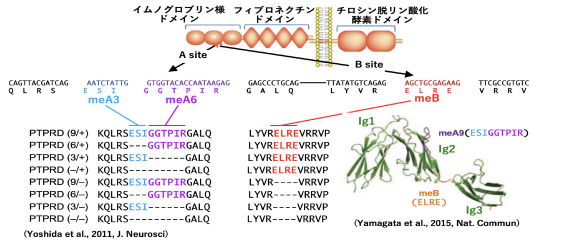
神経細胞で選択的に利用される 3〜27 ヌクレオチド長のマイクロエクソンは、神経機能に多様性を生み出す新たな素子として近年注目されている。シナプスの細胞接着タンパク質PTPRD（*Ptprd* 遺伝子産物）は、3つのマイクロエクソン由来ペプチドのイムノグロブリンドメインへの挿入の有無による多様性を持つ。脳神経回路発達と脳機能の調節におけるこれらのマイクロエクソン由来ペプチドの役割の解明を目指した本研究から、以下の５点が明らかになった。

① マイクロエクソン由来ペプチドは、「どのタイプのシナプスをどのくらい作るか」を決定する。
② マイクロエクソン由来ペプチドはシナプス間隙を挟んだ結合相手との結合面に挿入されることで、結合相手の選別（シナプス標的選別）と結合の強さ（シナプス誘導量）の決定を担う。
③ マイクロエクソンの取捨選択は遺伝的プログラムと神経活動依存的(環境)プログラムによって脳内で時空間的に調節される。
④ マイクロエクソンの取捨選択を担う遺伝的プログラムは正常な行動調節に不可欠である。
⑤ マイクロエクソンの取捨選択を担う神経活動依存的プログラムは学習・記憶の調節に不可欠である。

Ptprd 遺伝子の持つ3つのマイクロエクソンの選択的スプライシング制御プログラムはシナプス形成と行動調節の設計図として機能することが示唆された。

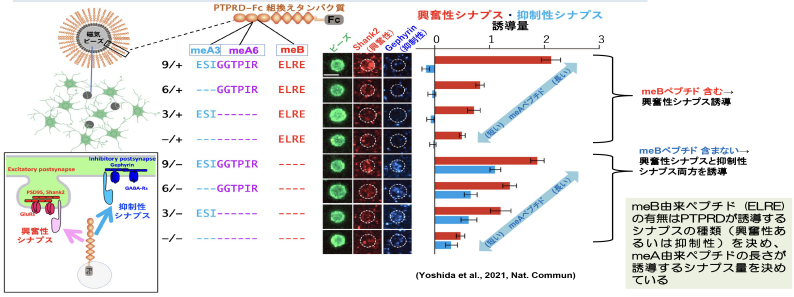
3. 成果と今後の展望

シナプス接着タンパク質 PTPRD の構造 / マイクロエクソンの取捨選択による多様性



(Yoshida et al., 2011, J. Neurosci)　(Yamagata et al., 2015, Nat. Commun)

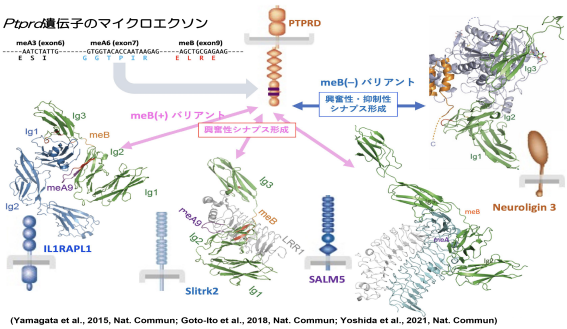
選択するマイクロエクソンの種類によってPTPRDが誘導するシナプスの量（数）と性質が決まる



(Yoshida et al., 2021, Nat. Commun)

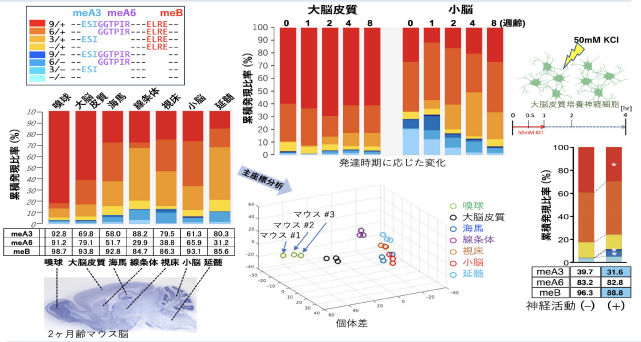
meB由来ペプチド（ELRE）の有無はPTPRDが誘導するシナプスの種類（興奮性あるいは抑制性）を決め、meA由来ペプチドの長さが誘導するシナプス量を決める

PTPRDのマイクロエクソン由来ペプチドはシナプス後部リガンドとの結合面に挿入されることで結合相手の特異性と親和性を決めている

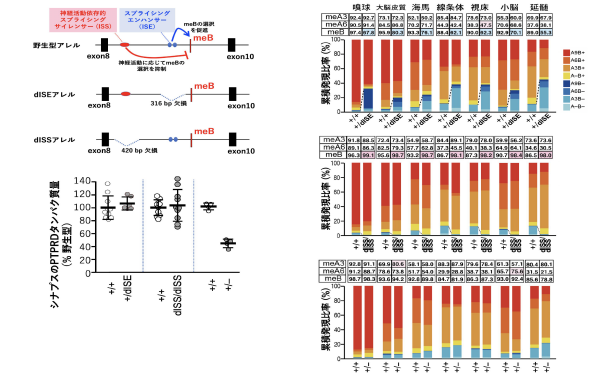


(Yamagata et al., 2015, Nat. Commun; Goto-Ito et al., 2018, Nat. Commun; Yoshida et al., 2021, Nat. Commun)

*Ptprd*遺伝子のマイクロエクソンの取捨選択は遺伝的プログラムと環境依存的（神経活動依存的）プログラムによって脳内で時空間的に決められている



*Ptprd*遺伝子meB上流イントロンにはmeBの選択に関わる遺伝的調節エレメント（エンハンサー；ISE）と神経活動依存的調節エレメント（サイレンサー；ISS）が存在する



*Ptprd*遺伝子のmeB調節エレメントを欠損したマウス系統は極めて重篤な行動異常を示す

評価指標	行動試験	*Ptprd* $^{\Delta dISE}$ meB選択率：平均25%減少 総PTPRDタンパク質量：変化なし	*Ptprd* $^{dISS/dISS}$ meB選択率：ほぼ100% 総PTPRDタンパク質量：変化なし	*Ptprd* $^{+/-}$ meB選択率：変化なし 総PTPRDタンパク質量：～５０%
健康状態	体重・体温・筋力	体重（高）	野生型と同等	野生型と同等
感覚系	ホットプレート（感覚・痛覚）	ホットプレート接触時間↑	野生型と同等	ホットプレート接触時間↓
	音驚愕反射（聴覚）	驚愕応答↓	野生型と同等	野生型と同等
運動協調	ローターロッド	運動協調↓	野生型と同等	野生型と同等
自発運動	オープンフィールド	自発運動量↓	野生型と同等	野生型と同等
不安	明暗箱	明箱に入るまでの時間↑	野生型と同等	明箱に入るまでの時間↑
	オープンフィールド	中央部滞在時間↓	野生型と同等	野生型と同等
	高架式十字迷路	開放部滞在時間↓	野生型と同等	野生型と同等
感覚フィルタリング	プレパルス抑制	野生型と同等	野生型と同等	野生型と同等
社会性	自由行動下相互作用	接触回数↓・接触時間↑	野生型と同等	接触時間↑
	3-チャンバー試験	社会的嗜好性：野生型と同等	社会的嗜好性：野生型と同等	社会的嗜好性↑
		新奇マウス嗜好性↓	新奇マウス嗜好性：野生型と同等	新奇マウス嗜好性↓
うつ傾向	強制水泳試験	無動時間↓・逆泳距離↑	野生型と同等	野生型と同等
学習・記憶	ローターロッド	野生型と同等	運動学習↓	野生型と同等
	バーンズ迷路（空間学習・記憶）	近時・遠隔記憶：野生型と同等	近時・遠隔記憶：野生型と同等	近時・遠隔記憶：野生型と同等
	恐怖条件付け	近時記憶：野生型と同等	近時記憶（文脈・手がかり）↓	近時記憶：野生型と同等
		遠隔記憶：野生型と同等	遠隔記憶（文脈・手がかり）↓	遠隔記憶：野生型と同等
		感覚鈍感・運動機能低下・不安亢進・社会性低下・抗うつ	記憶・学習障害	

今後の展望

1. 単一神経細胞レベルでのマイクロエクソン選択プログラム（個々の神経細胞の持つ回路構築プログラム）の解明
2. マイクロエクソン選択プログラムのヒト化マウスの作製 → 脳機能の高度化・ヒト行動特性を生み出すメカニズムの解明

富山大学研究者プロファイルPure URL：https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/