

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

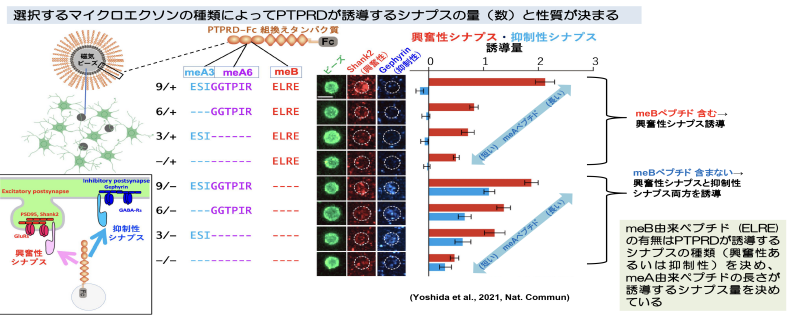
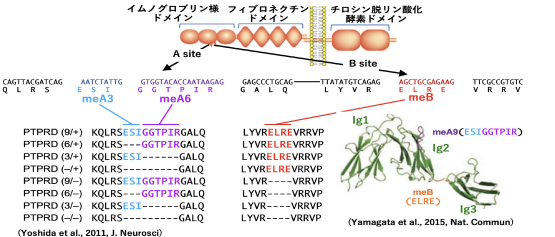
神経細胞で選択的に利用される 3~27 ヌクレオチド長のマイクロエクソンは、神経機能に多様性を生み出す新たな素子として近年注目されている。シナプスの細胞接着タンパク質PTPRD (*Ptprd* 遺伝子産物)は、3つのマイクロエクソン由来ペプチドのイムノグロブリンドメインへの挿入の有無による多様性を持つ。脳神経回路発達と脳機能の調節におけるこれらのマイクロエクソン由来ペプチドの役割の解明を目指した本研究から、以下の5点が明らかになった。

- 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。

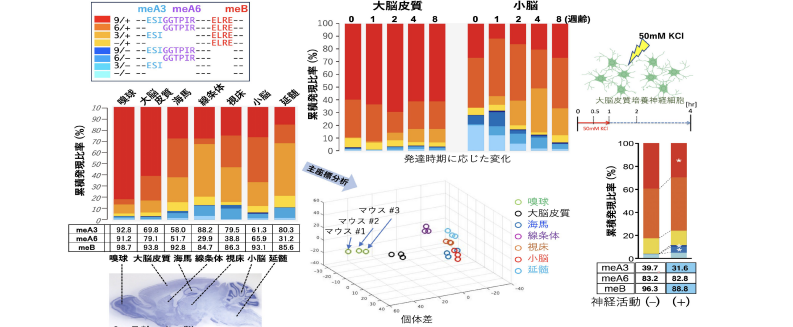
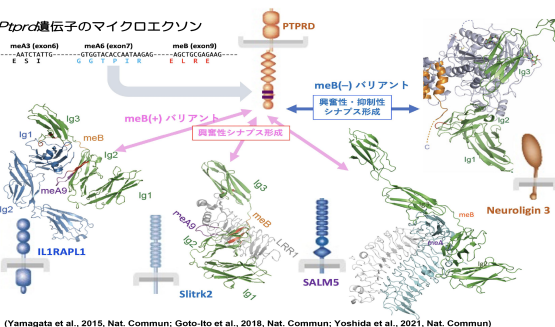
3. 成果と今後の展望

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

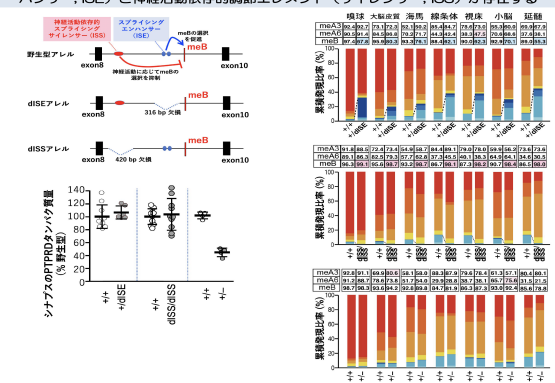


PTPRDのマイクロエクソン由来ペプチドはシナプス後部リガンドとの結合面に挿入されることで結合相手の特異性と親和性を決定している

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 | <i>Ptprd</i> ^{meB} | <i>Ptprd</i> ^{meA6} | <i>Ptprd</i> ^{meB/ISS} | <i>Ptprd</i> ^{meB/ISE} |
|-----------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 健康状態 | 健康状態 | 健康状態 | 健康状態 | 健康状態 |
| 健康状態 | 体重、体温、活力 | 体重(重) | 野生型と同等 | 野生型と同等 |
| 感覚系 | ホットプレート接触時間(痛覚、温度) | 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↓ |
| 運動協調 | ロータロード | 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↓ | 野生型と同等 | 野生型と同等 |
| 不安 | 明確期 | 明確期に入るまでの時間↓ | 野生型と同等 | 明確期に入るまでの時間↑ |
| | オープンフィールド | 探索やスナップ | 野生型と同等 | 野生型と同等 |
| | 高架十字迷宮 | 開放部滞在時間↓ | 野生型と同等 | 野生型と同等 |
| 睡眠ワイルダリング | 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 |
| 社会的性 | 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チャンセル試験 | 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: 野生型と同等 | 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↓、遅延距離↑ | 野生型と同等 | 野生型と同等 |
| | ロータロード | 野生型と同等 | 野生型と同等 | 野生型と同等 |
| 学習・記憶 | パンス迷宮(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(文庫・手抄本)↓ | 近時記憶: 野生型と同等 |
| | | 遠隔記憶: 野生型と同等 | 遠隔記憶(文庫・手抄本)↓ | 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成 → 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