



平成 30 年 11 月 30 日

## 小脳の抑制性シナプス形成および伝達に重要な分子を発見

### ◆発表のポイント

- ・小脳の一部、深部小脳核を構成する神経細胞の周囲には、微細な網目状構造のペリニューロナルネット（PNN）が存在しますが、その詳しい役割は不明でした。
- ・PNN 構成分子の 1 つであるタンパク質 Hapln4/Bral2 を欠損させたマウスの小脳核神経細胞において、小脳皮質の出力神経細胞からの抑制性シナプス<sup>（注 1）</sup>の形成と伝達に異常が起こっていることが判明しました。
- ・小脳核において PNN による新たなシナプス形成・維持のメカニズムの存在が示唆されました。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子医化学分野の大橋俊孝教授、枝松緑助教、藤川淳医学部生、藤井郁成医学部生らと、同志社大学の坂場武史教授らの研究グループは、リンクプロテイン<sup>（注 2）</sup> Hapln4/Bral2 を含む細胞外マトリックス<sup>（注 3）</sup>であるペリニューロナルネットが、深部小脳核神経細胞において抑制性シナプスの形成と伝達に選択的に関与することを発見しました。本研究成果は英国科学誌「*Journal of Neurochemistry*」に 2018 年 8 月 20 日付けで公開されました。

本研究成果は、ペリニューロナルネットによる新たなシナプス形成・維持のメカニズムの存在を示唆しています。このメカニズムの解明はシナプス形成や維持機構の異常を原因とする、多くの精神疾患や発達障害患者の病態解明と治療法開発の鍵となることが期待されます。

### ■発表内容

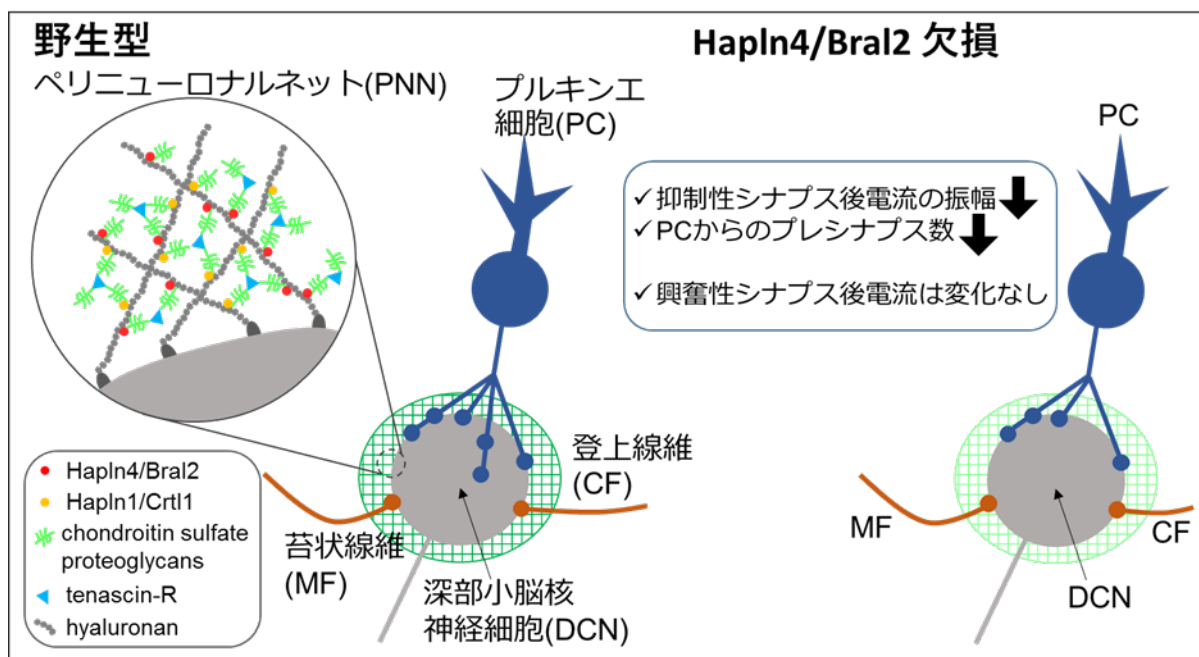
#### <背景>

ペリニューロナルネットは成熟した中枢神経系の神経細胞の周囲に形成される微細な網目状構造です。これはヒアルロン酸およびコンドロイチン硫酸プロテオグリカンなどの細胞外マトリックスにより構成されます。ペリニューロナルネットの糖鎖には、神経成長因子をはじめとするさまざまな分子が結合することが報告されており、このような結合分子による神経細胞への作用と、ペリニューロナルネット自体の構造的な作用が、神経回路形成や臨界期の調節に関与することが示唆されています。ペリニューロナルネットの構成分子のひとつであるリンクプロテイン Hapln4/Bral2 は、主に脳幹と小脳の聴覚伝導路の神経核において発現します。Hapln4/Bral2 はペリニューロナルネット形成に重要な分子ですが、神経細胞とそのシナプス伝達においてどのような働きをもつのかは不明でした。

## PRESS RELEASE

### <研究成果の内容>

本研究チームは、マウスの深部小脳核において Hapln4/Bral2 を含む PNN が、抑制性シナプスの形成と伝達に特異的に関与することを明らかにしました。小脳の出力細胞であるプルキンエ細胞は長い軸索を小脳核の神経細胞に投射し、そこで抑制性のシナプスを形成します。さらに小脳核神経細胞は、苔状線維と登上線維から興奮性のシナプス入力も受けています。Hapln4/Bral2 欠損マウスの小脳核神経細胞における電気生理学的解析から、プルキンエ細胞からの抑制性シナプス後電流の振幅が野生型マウスに比べて減少していました。さらにプルキンエ細胞から入力するシナプス数が減少していました（図）。一方、興奮性シナプスにおいて変化は認められませんでした。



### <社会的な意義>

本研究において、Hapln4/Bral2 を含むペリニューロナルネットが小脳核において抑制性シナプスの形成とその伝達に特異的に関与することが示唆されました。今後、研究を進めることにより、ペリニューロナルネットによる新たなシナプス形成・維持のメカニズムの解明につながるものと考えられます。これはシナプス形成や維持機構の異常を原因とする、多くの精神疾患や発達障害患者の病態の解明と治療法の開発の鍵となることが期待されます。

### ■論文情報

論文名 : Hapln4/Bral2 is a selective regulator for formation and transmission of GABAergic synapses between Purkinje and deep cerebellar nuclei neurons

掲載紙 : *Journal of Neurochemistry*

著者 : Midori Edamatsu, Rinako Miyano, Atsushi Fujikawa, Fuminari Fujii, Tetsuya Hori, Takeshi Sakaba, Toshitaka Oohashi

DOI : 10.1111/jnc.14571.



## PRESS RELEASE

U R L : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.14571>

### ■研究資金

本研究成果は、独立行政法人日本学術振興会 科学研究費補助金（新学術領域研究：24110509、26110713、26110720、基盤研究 B：17H05753、18H02530、若手研究 B：17K16918）、研究拠点形成事業 A、さらに藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会の支援を受けて実施しました。

### ■補足・用語説明

#### 注 1：抑制性シナプス

神経細胞はシナプスという構造を介して情報伝達を行っており、情報を受け取る側の神経細胞を興奮させる「興奮性シナプス」と、興奮を抑える「抑制性シナプス」が対となって働いている。

#### 注 2：リンクプロテイン

ペリニューロナルネットのような細胞外マトリックス構造において、ヒアルロン酸とコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの結合を安定化させるタンパク質。

#### 注 3：細胞外マトリックス

動物細胞から分泌され、細胞の外側に蓄積された物質の総称。細胞の接着・増殖や分化の調節に関与している。

#### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子医化学分野

教授 大橋俊孝

(電話番号) 086-235-7127

(FAX) 086-222-7768

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子医化学分野

助教 枝松緑

(電話番号) 086-235-7128



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。