



脳における長期記憶の分子メカニズムを明らかにする

研究テーマ

神経ネットワークにおけるmRNA輸送と局所的タンパク質合成機構

神経細胞生物学研究室准教授
総合研究大学院大学准教授

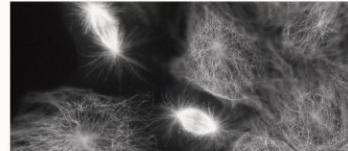
椎名伸之

脳は膨大な数の神経細胞で構成されており、個々の神経細胞は細長い突起を伸ばして適切な相手と結合し、ネットワークを形成している。私たちは日々、さまざまな出来事に遭遇するが、それを何日も覚えているか、すぐに忘れてしまうかは、神経細胞どうしの結び付きが関係している。椎名はそのシステムの一端を分子レベルで明らかにしようとしている。

微小管の研究からスタート

大学院の頃は、微小管の研究室に所属していた。微小管とは、細胞内に存在するチューブのような形の構造物で、細胞の形を支える骨組みとしての役割や、物質を輸送するレールの役割をしている。神経細胞が細長い突起を維持できるのも微小管による骨組みがあるからで、軸索や樹状突起の中では、微小管の上をさまざまな物質が輸送されている。微小管がないと突起は縮まってしまう。神経細胞にとって微小管はとても重要な小器官なのだ。しかしこの頃、椎名が研究していたのは、神経細胞の微小管ではない。「当時から神経に興味はあったのですが、僕が所属していた学科には神経の研究室がなかったので、分裂細胞の微小管を研究することにしました」

微小管には、染色体の「分裂装置」としての役割もある。通常、微小管は細胞の中心から周辺部にかけて放射状にはりめ



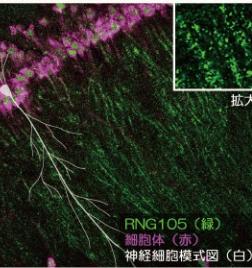
これらの小さい粒子の正体はなかなかわからなかったが、2年くらいかけてリボソームであることを突き止めた。リボソームはmRNAからタンパク質をつくる翻訳



神経細胞の研究へ

博士号を取得した後、ERATOの月田細胞軸プロジェクトのグループリーダーとして、引き続き分裂細胞の微小管の研究を取り組んだ。アフリカツメガエルを使って微小管に結合するタンパク質を網羅的に探索したところ、同定した20~30種類のタンパク質のうち、神経細胞だけに発現して活発に動くタンパク質Xがあった。「このタンパク質は、大きな集合体をつくって樹状突起の中の微小管に沿ってビュンビュンと動いていました。電子顕微鏡で見ると、たくさんの小さい粒子が高密度に集まっているだとわかり、当時このようなものは知られていなかったので、これを研究したら神経で何か面白いことが見つかって、この頃から研究者になろうと思いつ始めた気がします」

の場となる物質である。リボソームがいるならmRNAもいるに違いない。調べてみると、予想通りmRNAもいた。つまり、この塊はリボソームとmRNAが集まったものであり、そこにタンパク質Xも一緒にいるのである。椎名はタンパク質XをRNG105(RNA granule 105)と名付けた。



この塊は微小管に沿って樹状突起の隅々まで運ばれていることがわかった。神経細胞間の情報伝達は、シナプスという連結部を介して、軸索から信号が出力され、樹状突起がそれを受信する。つまり、あらかじめ樹状突起の隅々にリボソームやmRNAからなる翻訳装置を配置しておく、軸索から刺激が入ると、そこで局所的にタンパク質が合成されるというシステムになっているのだ。

「DNAからmRNAができる過程の転写調節については、現在たくさん研究されていますが、できあがったmRNAからすぐにタンパク質ができるわけではなく、ここにも調節機構があり、いつ、どこで、どのくらいタンパク質をつくるかがきちんと制御されているのです」

長期記憶の分子メカニズムを明らかにする

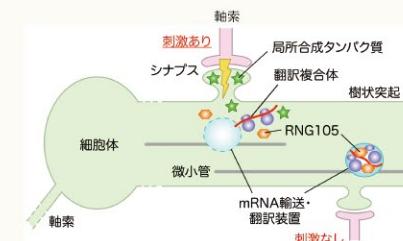
樹状突起で局所的に合成されたタンパク質は、どんな働きをしているのだろうか。局所的タンパク質合成を止めると、長期記憶(数十分~1日以上続く記憶)ができなくなる。長期記憶は、神経細胞どうしがつなぐシナプスの増強によって形成されることが知られている。ということは、樹

状突起で合成されたタンパク質は、シナプス結合を強める働きをしているのかもしれない。

「認知症の人は、数分程度の短期記憶はできますが、長期記憶はできません。おそらくシナプスを介した情報は伝わるけれど、タンパク質が合成されないためにシナプスが増強されず、長期記憶ができないのではないかと考えられます。本当にそうかはまだわかりませんが、詳しいメカニズムがわかつければ、将来、認知症や神経変性疾患の治療につながるかもしれません」

また、マウスを使ってRNG105の機能を調べている。RNG105のノックアウトマウスは、生まれてすぐに死んでしまう。そこで、コンディショナルノックアウトマウスを作製して、大人になったマウスの大脳でRNG105をノックアウトしたところ、このマウスは長期記憶ができなくなった。つまり、RNG105は長期記憶に必要な遺伝子であることがわかったのである。

「このマウスの脳を解剖して見ると、神経ネットワークはちゃんとしていました。もしかしたらmRNAが樹状突起に輸送がされていないためにタンパク質合成ができず、長期記憶ができないのかもしれません。現在、このマウスの樹状突起からmRNAを取り出し、正常マウスのものと比較することで、mRNAの輸送との関係を調べているところです」



PROFILE シイナノブユキ

1991年東京大学理学部生物化学科卒業、1996年東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了、日本学術振興会特別研究員(PD)、ERATO月田プロジェクトグループリーダー、国立遺伝学研究所助手・助教、東京工業大学大学院生命理工学研究科助教を経て、2009年より基礎生物学研究所准教授

モータースポーツが好き

サーキットでカートを走らせるのが好きという椎名。「時速70~80kmくらいですが、地面すれすれを走るので、特にカーブを曲がるときはスピード感があって、普通の車とは全然違います。けっこう筋肉を使うので、10分走っただけで全身筋肉痛になります」。また、休日は家族と一緒に散歩や山登りをすることも。



研究室はこんなところ～研究室メンバーより

私は大学2年のときに「大学生のための夏の実習」に参加して椎名研に決めました。決め手のひとつは「研究室の雰囲気がいい」ことです。家にいるよりラボにいたいくらいの居心地がいいです。椎名先生は穏やかで優しくて常にジェントルマンですね。先生自身も実験をするのですが、朝から夕方まで論文の読み方を教えてくれたり丁寧に指導してくれます。



編集後記

穏やかにお話しされ、どんな質問にも丁寧に答えてくださる癒しのジェントルマン。一方で激しいモータースポーツが好きだったり、学生さんによれば面白い一面もあるらしく、そんなギャップを見つけるのも楽しい椎名先生です。