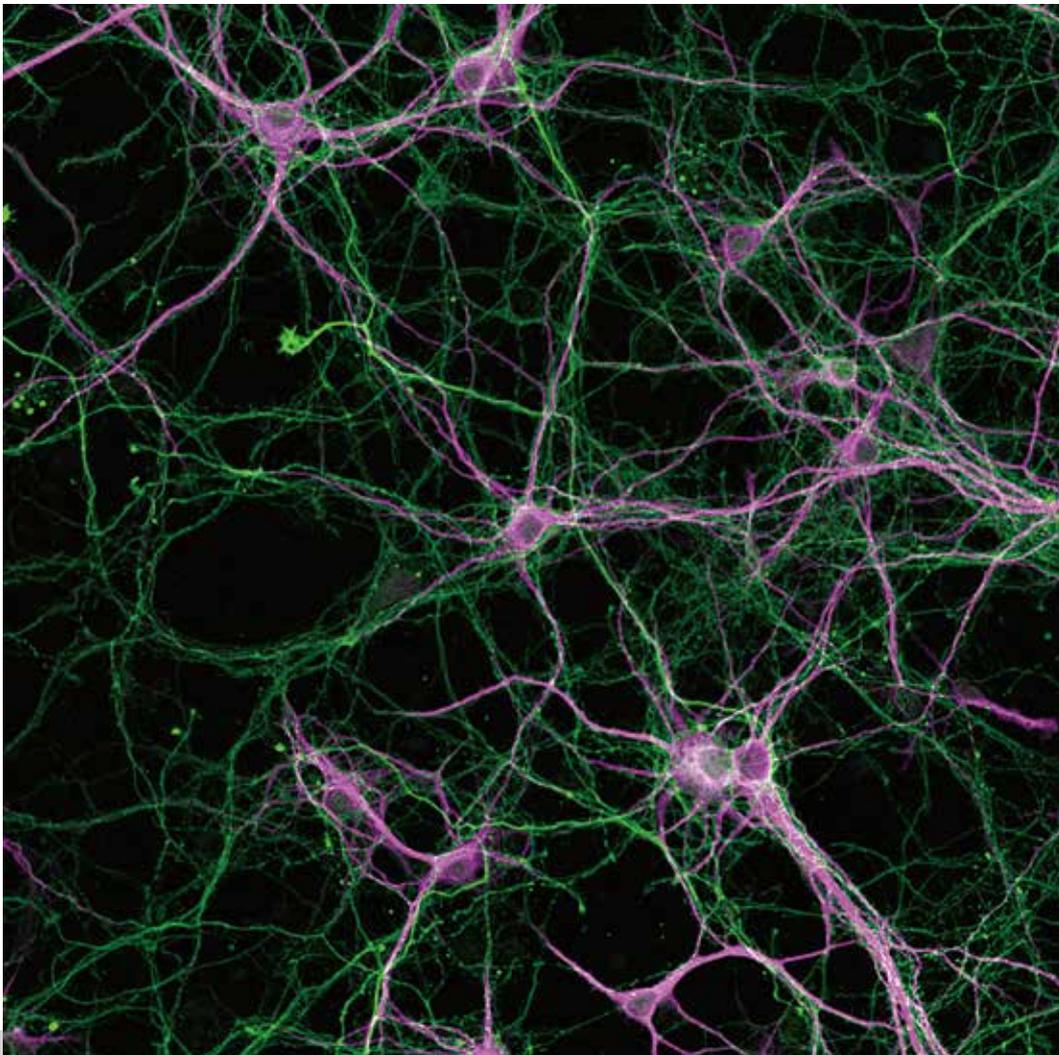


神経細胞のネットワーク形成における

mRNA 輸送と局所的タンパク質合成機構

私たちがものを考えたり記憶したりする時、神経ネットワークを通じて神経興奮が伝えられている。神経ネットワークの形成には、それぞれの神経細胞から配線となる突起が伸び、突起どうしが然るべき相手とつながることが極めて重要である。この神経ネットワーク形成の様々な局面で、突起への mRNA 輸送とそれに伴う局所的なタンパク質合成が必要であることが明らかになりつつある。タンパク質合成はすべての種類の細胞の生命基盤であるが、それが突起内の局所で起きるという特殊性が、神経ネットワークを正しく構築する鍵を握っている。我々は、マウスをモデル生物とし、神経細胞における mRNA 輸送と局所的タンパク質合成メカニズムを分子・細胞・個体レベルで明らかにすることを目指して研究をおこなっている。



Members

准教授
椎名 伸之

助教
中山 啓

総合研究大学院大学
大学院生
大橋 りえ
片山 香織

技術支援員
松田 知里

マウス大脳の神経培養細胞
神経細胞から伸びた 2 種類の突起、軸索（緑）と樹状突起（赤）が、互いにつながって神経ネットワークを形成している。

何がどんな mRNA を運ぶのか？

神経細胞からは2種類の突起、軸索と樹状突起が伸び出しているが、樹状突起には特定の mRNA が固まりになって輸送されている。この固まりには他にリボソームなどタンパク質合成に必要な因子も含まれており、この巨大複合体が mRNA 輸送・翻訳制御装置であることが明らかにされてきた。この複合体は” RNA granule” と呼ばれている。

我々は RNA granule に含まれる新規の RNA 結合タンパク質を発見し、RNG105 と名付けた(文献4)。RNG105 遺伝子破壊マウスの解析から、RNG105 が RNA granule による mRNA 輸送に関わることが明らかになった(図1、文献2)。

RNG105 によって輸送される mRNA には様々な種類があり、それらを網羅的に同定すること、およびそれらが選択的に RNG105 に結合するメカニズムを明らかにすることが、今後の重要な課題の一つである。

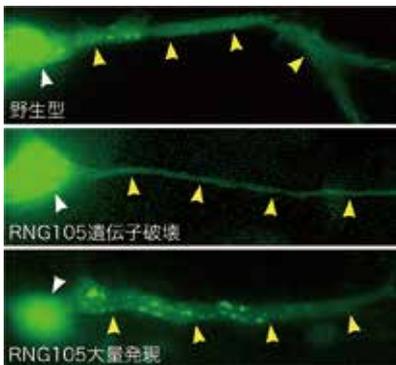


図1. RNG105 による神経樹状突起への mRNA 輸送
野生型の神経細胞(上)、RNG105 遺伝子を破壊した神経細胞(中)、および RNG105 を大量発現した神経細胞(下)で特定の mRNA を緑色に光らせた(FXYD1 mRNA に緑色蛍光タンパク質(GFP)を結合している)。細胞体(白矢頭)から樹状突起(黄矢頭)への mRNA 輸送は、RNG105 遺伝子破壊神経では減少し、逆に RNG105 大量発現神経では増加している。

mRNA 輸送と局所的タンパク質合成はなぜ必要か？

樹状突起へ輸送された mRNA は、他の神経細胞軸索からの興奮刺激を受けた部位で局所的にタンパク質に翻訳され、その部位の軸索-樹状突起の結合(シナプス結合)の強化に関与すると考えられている。この強化は学習記憶の成立のために必要である。

RNG105 遺伝子破壊マウスでは、樹状突起でのシナプス結合が減少し、神経ネットワークが極めて貧弱になることを明らかにした(図2、文献2)。驚くことにその貧弱化は既に胎仔期で起こっており、このマウスは学習記憶以前に呼吸すらできなかった。

現在、成体マウスで RNG105 遺伝子破壊をおこなう他、RNG105 結合タンパク質群にも解析を広げ、RNA granule の機能が学習記憶にどのような影響を及ぼすか、

また、その機能破綻が神経変性疾患などの病気とどのような関連があるかについて解析を開始している(文献1)。

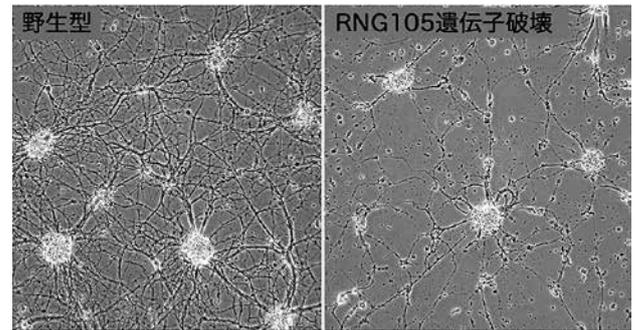


図2. RNG105 遺伝子破壊による神経ネットワークの貧弱化
野生型(左)および RNG105 遺伝子破壊(右)マウス的大脑神経細胞を培養したもの。白い固まりは細胞体が複数集まったもので、そこから突起が伸びてネットワークを形成している。

mRNA 輸送様式は一つだけか？

我々は RNG105 のホモログ RNG140 の解析も進めている。RNG140 も RNA 結合タンパク質であるが、RNG105 とは全く異なる RNA granule を形成して神経樹状突起に局在することを明らかにした(文献3)。おそらく RNA granule は複数種類存在し、それぞれが異なる機能と制御メカニズムを持っていると予想される。今後、RNG140 遺伝子破壊などによる機能解析をおこなうことによって、RNA granule の多様性の解明を目指す。

参考文献

1. Shiina, N., and Nakayama, K. (2014). RNA granule assembly and disassembly modulated by nuclear factor associated with dsRNA 2 and nuclear factor 45. *J. Biol. Chem.* 289, 21163-21180.
2. Shiina, N., Yamaguchi, K., and Tokunaga, M. (2010). RNG105 deficiency impairs the dendritic localization of mRNAs for Na⁺/K⁺ ATPase subunit isoforms and leads to the degeneration of neuronal networks. *J. Neurosci.* 30, 12816-12830.
3. Shiina, N., and Tokunaga, M. (2010). RNA granule protein 140 (RNG140), a paralog of RNG105 localized to distinct RNA granules in neuronal dendrites in the adult vertebrate brain. *J. Biol. Chem.* 285, 24260-24269.
4. Shiina, N., Shinkura, K., and Tokunaga, M. (2005). A novel RNA-binding protein in neuronal RNA granules: regulatory machinery for local translation. *J. Neurosci.* 25, 4420-4434.
5. Mimori-Kiyosue, Y., Shiina, N., and Tsukita, S. (2000). Adenomatous polyposis coli (APC) protein moves along microtubules and concentrates at their growing ends in epithelial cells. *J. Cell Biol.* 148, 505-518.
6. Kubo, A., Sasaki, H., Yuba-Kubo, A., Tsukita, S., and Shiina, N. (1999). Centriolar satellites: molecular characterization, ATP-dependent movement toward centrioles and possible involvement in ciliogenesis. *J. Cell Biol.* 147, 969-980.

准教授
椎名 伸之

助教
中山 啓

