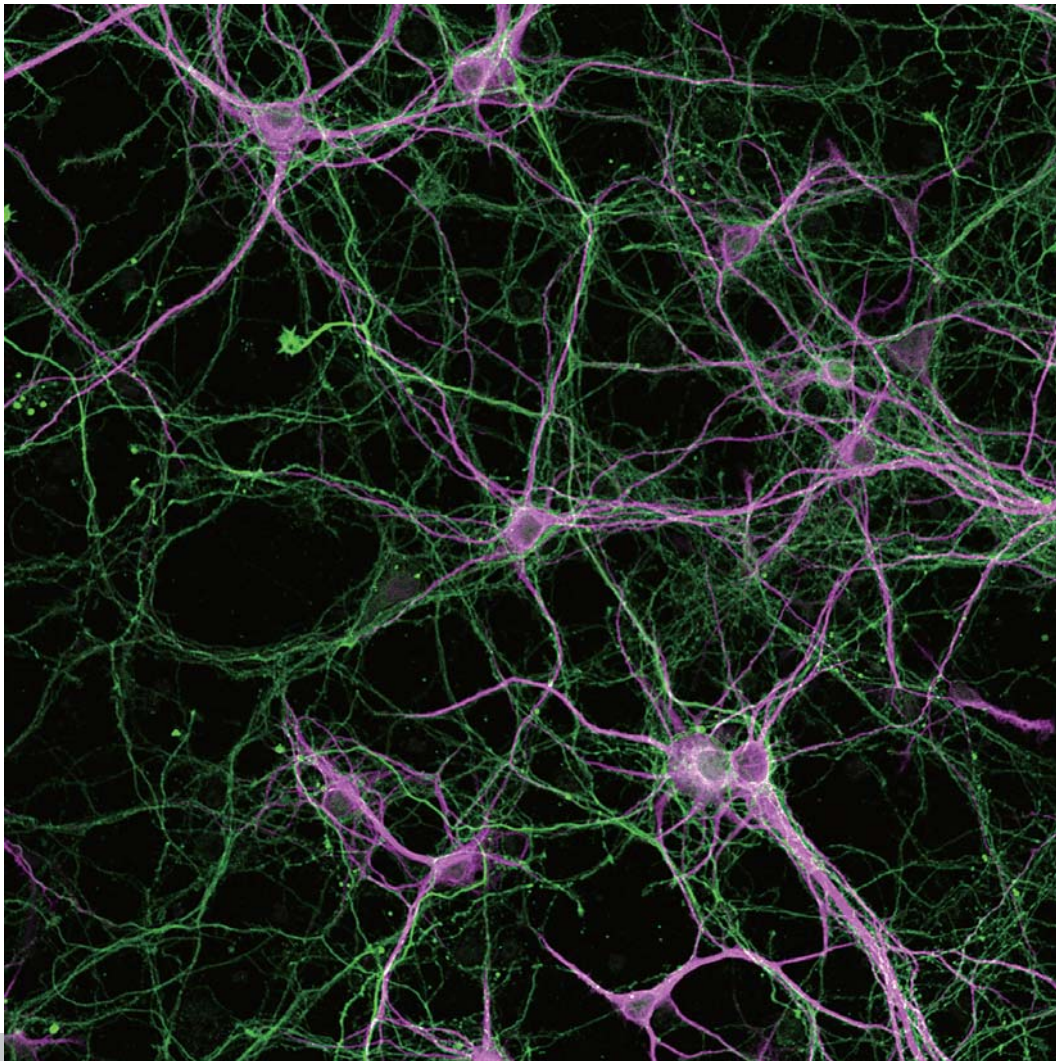


神経細胞のネットワーク形成における

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神経細胞の特殊性が、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
山下 映

技術支援員
松田 知里

マウス脳の神経培養細胞

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ている。樹状突起には特定の mRNA が輸送されているが、その輸送は巨大複合体“RNA 顆粒”によって担われている。RNA 顆粒には mRNA の他、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 RNA 顆粒が mRNA 輸送・タンパク質合成（翻訳）制御装置であることが明らかにされてきた。

我々は RNA 顆粒に含まれる新規の RNA 結合タンパク質を発見し、RNG105 と名付けた（文献 5）。RNG105 遺伝子破壊マウスの解析から、RNG105 が RNA 顆粒による mRNA 輸送に関わることが明らかになった（図 1、文献 3）。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 mRNA から翻訳されるタンパク質の神経細胞における機能を明らかにすることが、今後の重要な課題である。

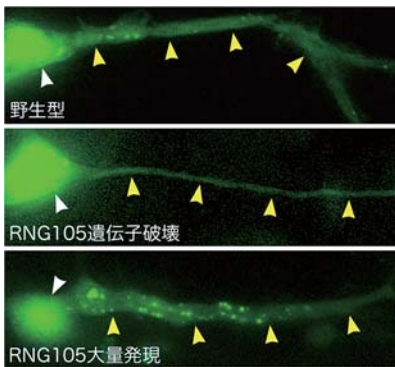


図 1. RNG105 による神経樹状突起への mRNA 輸送
野生型の神経細胞（上）、RNG105 遺伝子を破壊した神経細胞（中）、および RNG105 を大量発現した神経細胞（下）で特定の mRNA を緑色に光らせた (FXD1 mRNA に緑色蛍光タンパク質 (GFP) を結合している)。細胞体（白矢頭）から樹状突起（黄矢頭）への mRNA 輸送は、RNG105 遺伝子破壊神経では減少し、逆に RNG105 大量発現神経では増加している。

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。RNG105 遺伝子破壊ホモマウス（一对の遺伝子の両方を破壊）では、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 3）。

RNG105 遺伝子破壊ホモマウスは生後すぐに致死であるが、ヘテロマウス（片方の遺伝子を破壊）は成体まで育成した。ヘテロマウスの網羅的行動解析により、このマウスは社会性の低下、目新しさへの興味の低下、状況変化への対応の低下を示すなど、自閉症様行動を示すことが明らかになった（文献 1）。

現在、成体でのみ RNG105 遺伝子破壊が起こる新たなホモマウスの解析をおこなう他、RNG105 結合タンパク質群にも解析を広げ、RNA 顆粒の機能が学習・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（文献 2）についても研究を展開している。

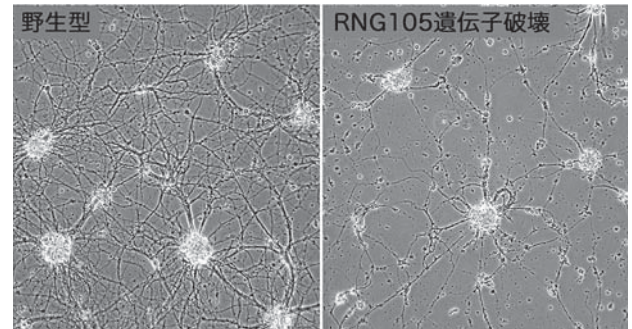


図 2. RNG105 遺伝子破壊による神経ネットワークの貧弱化
野生型（左）および RNG105 遺伝子破壊（右）マウスの大脳神経細胞を培養したものを示す。白い固まりは細胞体が複数集まったもので、そこから突起が伸びてネットワークを形成している。

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 顆粒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 4）。おそらく RNA 顆粒は複数種類存在し、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 顆粒の多様性の解明を目指す。

参考文献

1. Ohashi, R., Takao, K., Miyakawa, T. and Shiina, N. (2016). Comprehensive behavioral analysis of RNG105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty. *Sci. Rep.* 6, 20775.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

准教授
椎名 伸之

助教
中山 啓

