

医療・健康

大脳における抑制性の無髄神経線維束の発見 ～運動障害や情動障害の新たな治療へつながる可能性～

本研究成果のポイント

- ・線条体投射神経は大きな抑制性の無髄神経線維束を形成している
- ・ナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニット($\beta 4$)は線条体の活動に重要
- ・線条体における運動調節、報酬応答のメカニズム解明に役立つ可能性

概要

順天堂大学大学院医学研究科・神経変性疾患病態治療探索講座の眞名信行 客員教授、宮崎晴子 協力研究員らは、線条体*¹の抑制性投射神経細胞である中型有棘神経細胞が、無髄神経線維束を形成していることを初めて明らかにしました。これまで大脳ではいくつかの無髄神経の存在がわかっていますが、すべて興奮性を主体とした線維束を形成しており、抑制性のみで形成されたものは見つかっていませんでした。興味深いことに、線条体投射神経では、有髄神経のランビエ絞輪*²という部位に限局しているはずの電位依存性ナトリウムチャンネル $\beta 4$ サブユニット($\beta 4$)*³が、軸索全体に均一に分布していることを発見しました。さらに $\beta 4$ の発現を欠損したマウスの線条体では、神経の電気的活動が障害されることから、 $\beta 4$ がこの無髄神経の正常な機能に不可欠であることを明らかにしました。本研究成果は、2014年11月21日に英国科学誌「*Nature Communications*」に掲載されました。

背景

脊椎動物は進化の過程で髄鞘に囲まれた有髄神経を獲得し、それにより活動電位の伝導速度を飛躍的に亢進させました。無髄神経は伝導速度も遅くエネルギー効率も悪いため有髄神経に劣るとされていますが、中枢神経の一部にはなぜか無髄神経が残されており、その意義は全くわかっていません。一方で、私たちは神経変性疾患のひとつであるハンチントン病のモデルマウス脳で発現が低下する遺伝子として、以前から $\beta 4$ に注目してきました。これまでに $\beta 4$ の生理的作用は、培養細胞でナトリウムチャンネルの活性を調節すること、連続発火の効率を上げるといわれているリサージェントナトリウム電流*⁴の発生に関与すること、さらに軸索形成に重要な接着分子としての活性があることがわかっています。そして、 $\beta 4$ は線条体の投射細胞である中型有棘神経細胞で強く発現していることから、運動調節・報酬応答などの線条体の機能やハンチントン病の病態と何らかの関係があるのではないかと考え、本研究を行いました。

内容

今回、研究グループは、 $\beta 4$ の生体内での機能を解明するため、まず $\beta 4$ が強く発現している線条体に注目しました。 $\beta 4$ は小脳や脊髄ではランビエ絞輪に限局していましたが、予想に反して、線条体では投射神経軸索に均一に分布しました(図1)。ランビエ絞輪は有髄線維に存在しますが、線条体投射神経線維には有髄線維と異なる特徴を持つことが示唆されました。そこで、この線条体の $\beta 4$ 陽性の軸索を有髄神経のマーカーで調べたところ、有髄神経の絞輪部に存在するナトリウムチャネルのサブユニットであるNav1.6、傍絞輪部のタンパク質であるCaspr、髄鞘タンパク質のMBPについて陰性でした(図2a,b)。つまり、線条体投射神経線維が無髄線維であることが示唆されました。さらに直接無髄神経の存在を証明するために、線条体投射神経を免疫電顕で解析し、 $\beta 4$ 陽性の無髄神経が大きな線維束を形成していることを発見しました(図2c)。続いて $\beta 4$ の機能を調べるため $\beta 4$ の発現を欠損したマウスを電気生理学的に解析したところ、リサージエントナトリウム電流が失われていること、発火頻度が減少することを明らかにしました(図3)。以上のことから、本研究では、線条体投射神経は無髄神経線維束を形成し、 $\beta 4$ の損失によってその電気的活動が障害されることを初めて明らかにしました。

今後の展開

本研究で私たちは、線条体投射神経が抑制性の無髄神経束を形成していることを発見しました。この神経線維は中枢神経の中でも比較的長く大きいことから、無髄神経のまま保存されていることに何らかの機能的なメリットがあるのではないかと考えています。本研究成果は、大脳におけるいまだ不明な無髄神経の存在意義を明らかにする可能性があります。今後は $\beta 4$ とその結合タンパク質の構成を解析し、線条体投射神経の生理機能について分子レベルで明らかにしていく予定です。また無髄神経によってこの線維束が成り立つことを利用して、有髄神経には影響を及ぼさずに、電気的刺激や薬物作用によって、この無髄神経を標的としたハンチントン病やパーキンソン病の治療法の開発につながる可能性があります。

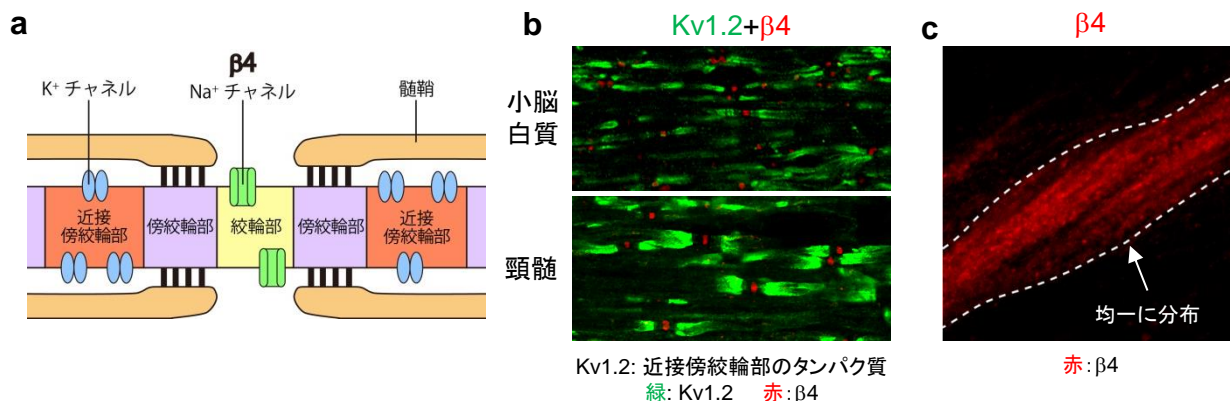


図1 マウス脳における $\beta 4$ の発現分布

(a) ランビエ絞輪近傍の模式図と各部の名称 (b) 小脳白質(上)と頸髄(下)における $\beta 4$ の発現分布。 $\beta 4$ は絞輪部にのみ分布している。(c) 線条体における $\beta 4$ の発現分布。線条体から黒質へ向かう投射神経軸索に均一に分布することがわかった。

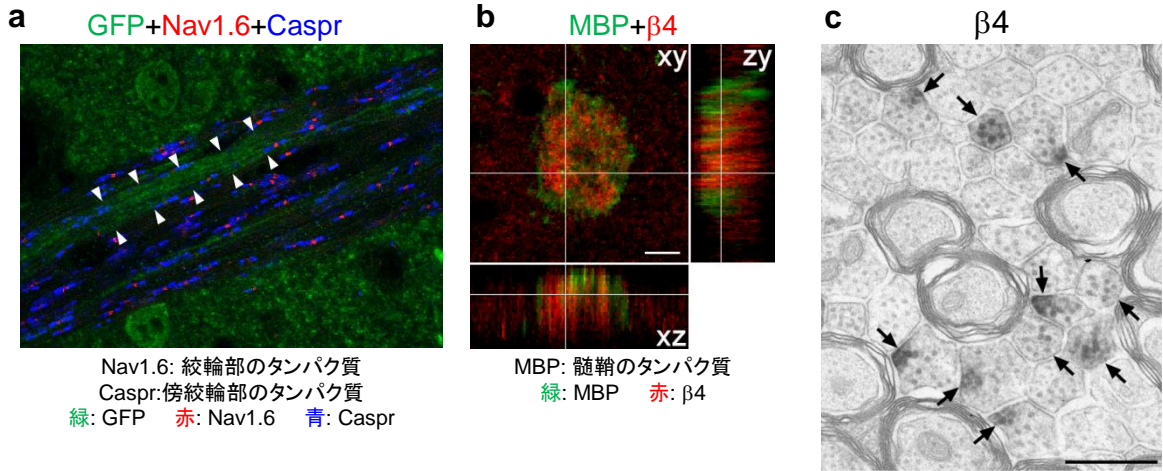


図2 線条体投射神経軸索が無髄神経であることの発見

(a) β4プロモーターの制御下で蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックマウスを作製し、線条体投射神経を抗蛍光タンパク質 (GFP) 抗体で検出した。GFP陽性の軸索 (矢頭) にはNav1.6、Casprの染色が重ならないことから、この軸索にはランビエ絞輪が存在しないことがわかる。(b) β4陽性の線条体投射神経はMBPと共染色されないことから、この軸索は髄鞘がないことがわかる。(c) 線条体投射神経の免疫電顕像。抗β4抗体のシグナルは無髄神経で観察される (矢印)。

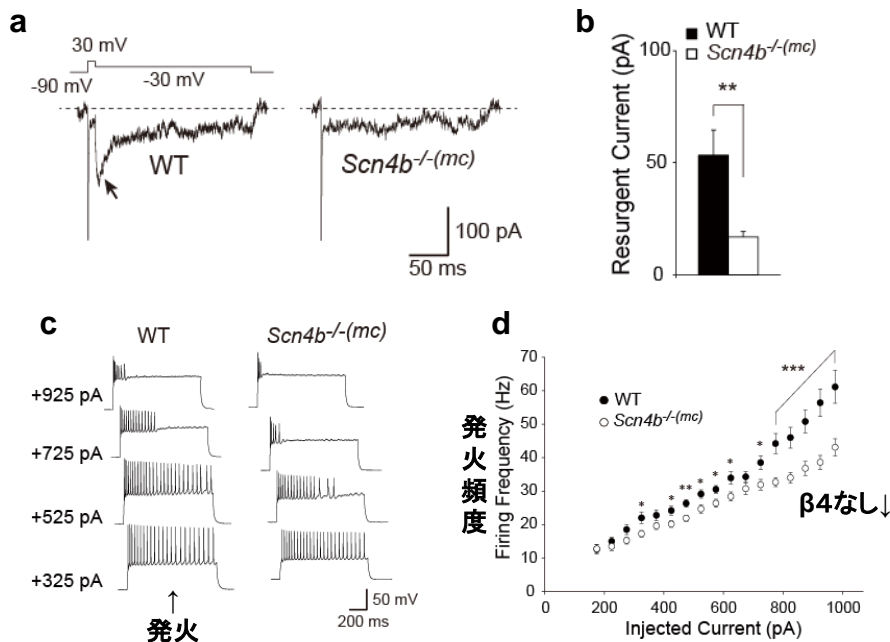


図3 β4欠損マウス中型有棘神経細胞の電気生理学的解析

(a, b) β4欠損マウス (*Scn4b*^{-/-}(mc)) では野生型マウス (WT) と比べて有意にリサージナトリウム電流が減少する (a, 矢印)。(c, d) β4欠損マウスでは野生型マウスと比べて有意に発火頻度が減少する。

用語解説

*1 線条体

大脳深部に位置する大脳基底核の一部であり、運動や情動の制御に関与する。線条体の神経細胞は約95%が投射細胞である中型有棘神経細胞で構成される。ハンチントン病、パーキンソン病で障害を受け、特にハンチントン病患者脳では中型有棘神経細胞が著しく脱落する。

*2 ランビエ絞輪(図1, a)

有髄神経軸索において髄鞘と髄鞘の間に存在する約1 μ m程度の間隙。活動電位の速やかな伝導に必須であり、それを可能にするには髄鞘による絶縁とナトリウムチャンネルの絞輪部への集積が必要である。

*3 電位依存性ナトリウムチャンネル β 4サブユニット(β 4)

電位依存性ナトリウムチャンネル β サブユニットのひとつ(β 1~ β 4が報告されている)。ハンチントン病で発現が低下するほか、心疾患にも関与することが知られている。またリサージェントナトリウム電流に関与する唯一の β サブユニットである。

*4 リサージェントナトリウム電流

β 4の細胞内領域がナトリウムチャンネルの活性部位をブロックすることで起こる一過性の脱分極のこと。小脳のプルキンエ細胞、顆粒細胞など一部の神経細胞で観察される。ナトリウムチャンネルの不活性化を促進し、連続発火の効率を上げると言われている。

原著論文

雑誌名: **Nature Communications** (<http://www.nature.com/ncomms/index.html>)

タイトル: **Singular localization of sodium channel β 4 subunit in unmyelinated fibers and its role in striatum**

DOI: **NCOMMS6525**

なお、本研究は、CREST、新学術領域研究(シナプス病態)等の研究助成のもと、理化学研究所脳科学総合研究センター、東京都健康長寿医療センター(三浦正巳副部長)、順天堂大学大学院医学研究科(服部信孝教授)と共同で行ったものです。

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学大学院医学研究科

神経変性疾患病態治療探索講座

客員教授 貫名 信行

TEL:070-6969-1951 FAX:03-5684-1370

E-mail: nnukina@juntendo.ac.jp

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当:植村 剛士, 副島 由希子

TEL:03-5802-1006 FAX:03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>