平成 22 年 7 月 7 日

東京大学大学院薬学系研究科

哺乳類の嗅神経が細胞死実行遺伝子カスパーゼによって成熟することを発見

発表者：

大澤　志津江（東京大学大学院薬学系研究科　特任研究員（当時））

三浦　正幸　（東京大学大学院薬学系研究科　教授）

解禁：米国東部時間 7 月 12 日（月）午後 3 時（日本時間は 13 日午前 4 時）

概要：

外界からの感覚情報を的確に処理する基盤となる神経ネットワークは、無数の神経細胞が正しい方向へと軸索を伸ばして成熟し、特定の決まった相手（神経細胞）とつながりあうことにより形成される。東京大学大学院薬学系研究科三浦正幸教授の研究グループは、これまで細胞死を引き起こすタンパク質として知られていたカスパーゼが、マウス嗅神経細胞の軸索投射やその成熟過程を制御することを初めて明らかにした。

発表内容：

マウスやヒトの脳を構成する複雑で精緻な神経回路網は、数千億にものぼる神経細胞がそれぞれ決まった道筋に沿って配線（軸索や樹状突起）を伸ばして成熟し、特定の相手とつながりあうことにより形成されるが、その仕組みはいまだ不明な点が多い。われわれは、神経細胞のなかでも一本の樹状突起を持ち、一本の軸索を嗅球へ伸ばすマウス嗅神経細胞（注1）をモデルとし、その成熟機構を明らかにすることで神経回路網形成機構に迫ろうと考えた(図1)。まず、嗅神経の発生過程を組織学的手法により解析した結果、細胞死タンパク質として知られるタンパク質分解酵素カスパーゼが胎生後期の嗅神経細胞において強く活性化していることを見出した。興味深いことに、これらカスパーゼを活性化した細胞のうち約2/3の細胞は、プログラム細胞死（アポトーシス）に特徴的なDNAの断片化が起きていない形態的には「生きた」細胞であった。さらに嗅神経細胞の軸索に着目すると、その結合相手が存在する嗅球において特定の領域へと伸ばしている軸索が強いカスパーゼ活性を持っていた（図2)。

では、この嗅神経細胞のカスパーゼ活性はいかなる機能を果たしているのだろうか。近年、ショウジョウバエを用いた解析により、カスパーゼは細胞死のみならず細胞増殖・分化・移動・樹状突起の刈り込みなど多岐に渡る現象に関与することが明らかになりつつある。そこでわれわれは、この嗅神経細胞におけるカスパーゼ活性の生理的役割

を調べるために、カスパーゼの活性化が起こらない変異マウス（カスパーゼ9あるいは*apaf-1*欠損マウス）を解析した。その結果、カスパーゼの活性化が起こらない変異マウスでは、嗅神経細胞の軸索が通常とは異なる経路を通って嗅球に至ることを突き止めた。また、これらの異なる経路を通って嗅球へと到達した嗅神経細胞の軸索は、シナプス形成に異常をきたしていることも分かった。驚くべきことに、カスパーゼの活性化が起こらない変異マウスにおいて、嗅神経細胞の細胞数には異常が認められなかった。すなわち、この嗅神経細胞におけるカスパーゼ活性は、神経細胞の生死に影響することなくその軸索投射や成熟を制御することが示唆された（図3)。

では、カスパーゼはどのようにして嗅神経細胞軸索の成熟を制御しているのだろうか。われわれは、カスパーゼの活性化している嗅神経領域において、セマフォリン７Ａと呼ばれる神経軸索伸長を促進するタンパク質がカスパーゼにより切断されていることを見出した。このことは、カスパーゼがセマフォリン７Ａの軸索伸長活性を制御することにより、嗅神経細胞が適切な方向に軸索を伸ばして成熟していけるよう厳密に調節していることを示唆している。

以上の研究成果は、ほ乳類神経系において細胞死実行遺伝子カスパーゼの新たな生理機能を明らかにするとともに、カスパーゼによるタンパク質の切断を介した軸索伸長・成熟メカニズムというこれまでにないメカニズムを提唱するものである。嗅神経細胞は一生に渡って新生を続けるユニークな神経細胞である。近年、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の初期段階において匂いの識別能力が低下していることから、発生期以降の嗅神経細胞の新生と病態との関連性が注目されている。今回のわれわれのカスパーゼ依存的な軸索伸長・成熟機構の発見は、神経回路網の形成機構のみならず脳の恒常性の維持やその破綻によって引き起こされる疾患メカニズムの理解へとつながることが期待される。

用語解説：

（注 1）嗅神経細胞

鼻腔の奥の嗅上皮に存在する神経細胞であり、匂い分子を感知するセンサーとして機能する。

発表雑誌：

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（米国科学アカデミー紀要）

論文タイトル：

Maturation of olfactory sensory neurons by Apaf-1/caspase-9-mediated caspase activity

著者：

Ohsawa S, Hamada S, Kuida K, Yoshida H, Igaki T, Miura M

問い合わせ先：

東京大学大学院薬学系研究科　遺伝学教室

教授　三浦　正幸

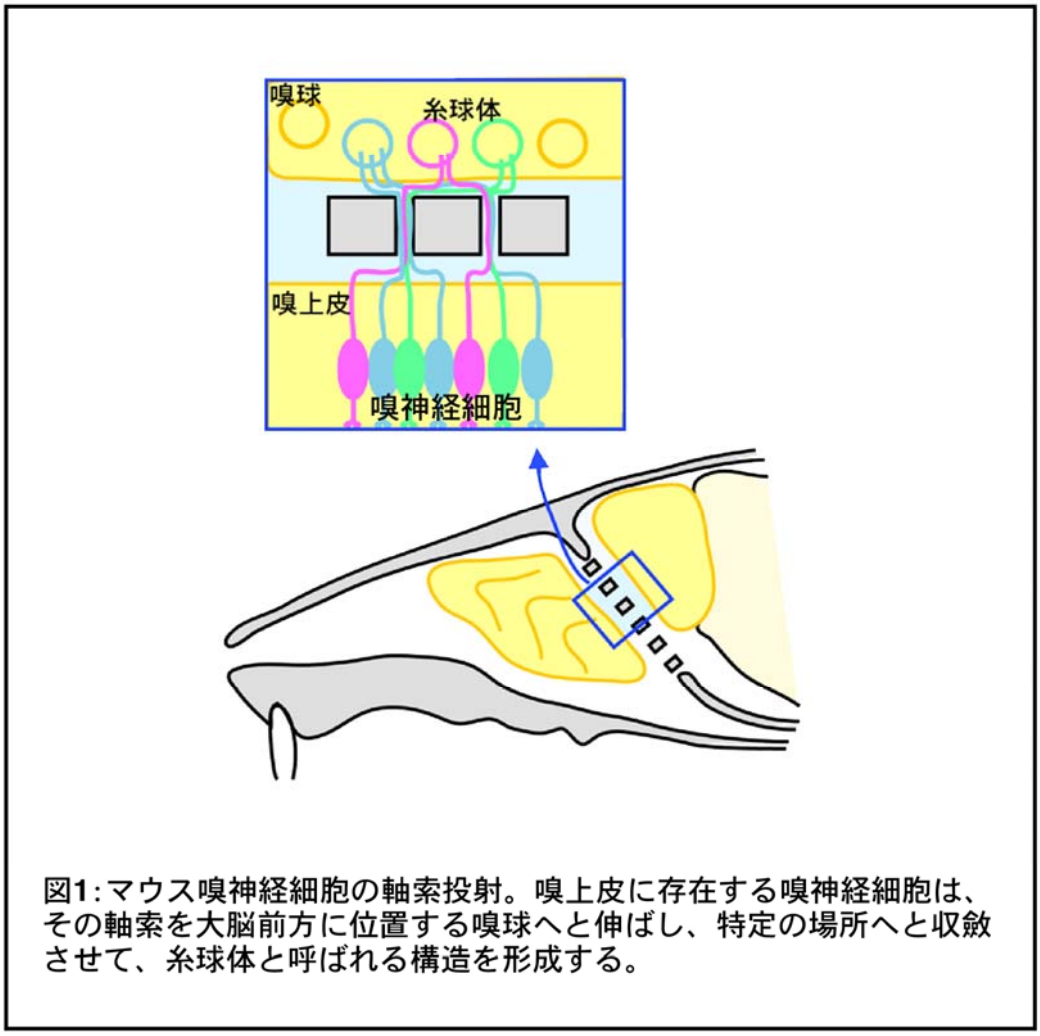

図1：マウス嗅神経細胞の軸索投射。嗅上皮に存在する嗅神経細胞は、その軸索を大脳前方に位置する嗅球へと伸ばし、特定の場所へと収斂させて、糸球体と呼ばれる構造を形成する。

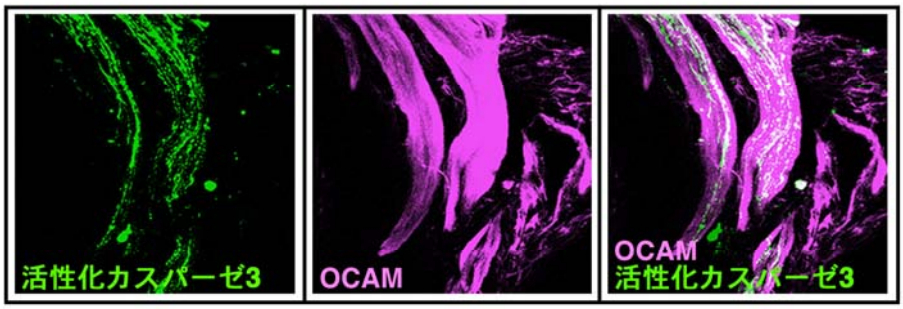

図2:カスパーゼが発生期の嗅神経細胞軸索において強く活性化している様子が観察された（緑）。ここでは嗅神経細胞軸索をOCAM抗体でラベルした（マゼンタ）。

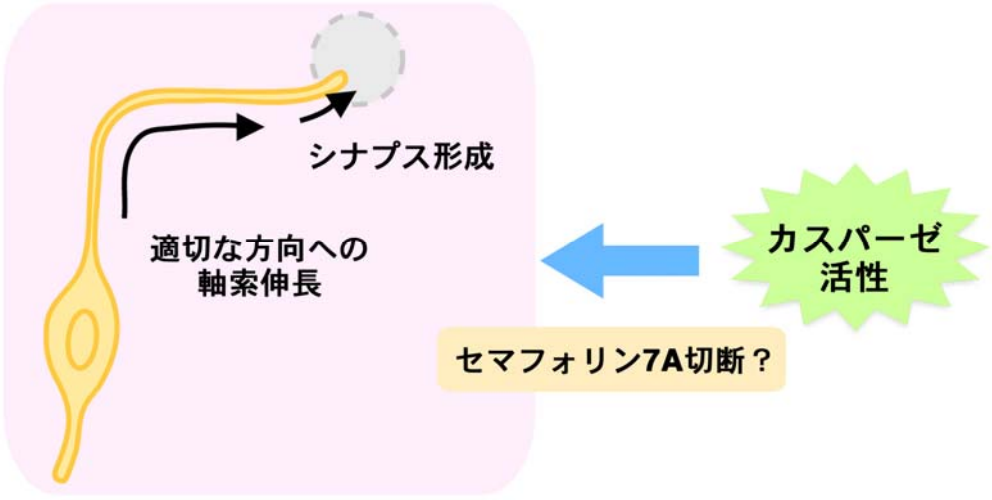

図3:カスパーゼは嗅神経細胞の軸索伸長とその成熟を制御することが明らかとなった。また、このようなカスパーゼによる軸索成熟制御にセマフォリン7Aを切断が関わることが示唆された。