

生後発達期小脳におけるシナプス刈り込みのメカニズム
狩野 方伸 (東京大学大学院医学研究科・神経生理学分野)



生まれたばかりの動物の神経系には一時的に過剰なシナプス結合が存在するが、この時期のシナプスは機能的に未成熟であり、個体としても脳機能は未熟な状態にある。成長につれて、動物の生存にとって不要なシナプスは除去され、必要なシナプスが強化固定化されることによって、成熟した機能的神経回路網が完成する。この過程は「シナプス刈り込み」と呼ばれており、生後発達期の神経系で普遍的におこる現象であり、経験や環境に依存して脳機能が発現・変化するものの神経回路レベルでの基盤のひとつと考えられている。シナプス刈り込みは、様々な動物種の神経系において観察されており、興奮性シナプスだけでなく抑制性シナプスでもみられる。なかでも発達期小脳における登上線維とプルキンエ細胞シナプスの刈り込みは、末梢神経系の神経筋シナプスの刈り込みと並んで研究が進んでおり、シナプス刈り込みのモデル実験系としてに広く認知されている。

出生直後の小脳プルキンエ細胞は4本以上の登上線維によって多重支配されているが、生後発達過程で過剰な登上線維シナプスが刈り込まれ、生後20日までに殆どのプルキンエ細胞が1本の登上線維によって支配されるようになる。私たちは、このシナプスの生後発達および刈り込みが(1)1本の登上線維の選択的強化と機能分化(生後3日-7日)、(2)前期除去過程(生後7日-11日)、(3)後期除去過程(生後12日以降)、(4)登上線維シナプスの樹状突起への移行(生後9日以降)という4つの過程を経て完成することを明らかにした。また、プルキンエ細胞のP/Q型カルシウムチャネルを介するカルシウム流入が、上記の(1)、(2)、(4)に必須であること、GABA作動性の抑制が(3)の過程の調節に重要なこと、さらには、AMPA型グルタミン酸受容体の補助サブユニットであるTARP γ 2のプルキンエ細胞特異的ノックアウトマウスの解析から、上記の(3)にもP/Q型カルシウムチャネルが必要であり、その下流で最初期遺伝子*Arc*の活性化が必要であることを明らかにした。また、TARP γ 2の小脳顆粒細胞特異的ノックアウトマウスの解析から、上記の(3)には、苔状線維-顆粒細胞から平行線維(顆粒細胞の軸索)を通ずる神経活動が必要であり、それによって平行線維-プルキンエ細胞シナプスにおいて代謝型グルタミン酸受容体1型(mGluR1)が活性化され、Gq、ホスホリパーゼC β 4(PLC β 4)、プロテインキナーゼCガンマ(PKC γ)がプルキンエ細胞内ではたらくことが必須であることを明らかにした。これらの結果から、プルキンエ細胞の活動とシグナル伝達関連分子が重要であることは明白だが、最終的に登上線維シナプスが強化あるいは除去されるため、プルキンエ細胞(シナプス後部)から登上線維(シナプス前部)に情報を伝える逆行性シグナル分子の存在が想定されてきた。私たちは最近、複数のセマフォリンが逆行性シグナル伝達分子として(2)と(3)の過程を制御していることを明らかにした。本講演では、これら一連の研究成果を紹介し、生後発達期におけるシナプス刈り込みの原理、分子メカニズム、機能的意義について考察したい。