

ニューロンの生と死をみつめて

吉 川 和 明*



Watching Life and Death of Neurons

Key Words : Necdin, Terminal Differentiation, Genomic Imprinting, MAGE family

1. はじめに

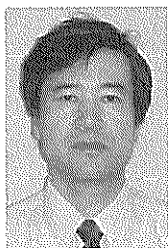
脳神経系を構成する機能性細胞であるニューロン(神経細胞)は、個体発生のごく初期に神経幹細胞から分化する。神経幹細胞は分裂を繰り返して自己増殖するが、分化したニューロンは増殖する能力を完全に失っている。この過程は最終分化(terminal differentiation)と呼ばれる。哺乳類では、ほとんどのニューロンは胎児期に最終分化すると、その後、個体の死に至るまで生き続ける。したがって、ヒトの場合、ニューロンは実に一世紀(100年)以上も生存する潜在能力をもつ極めて長寿の細胞である。この分化に伴う細胞分裂の終了は、ニューロンの示す最も基本的かつ重要な性質である。たとえば、分化したニューロン内で細胞増殖を促進する因子が再活性化されると、ニューロンは死(アポトーシス)を起こす。すなわち、ニューロンの分裂終了・分化・死の三要素は強い相互依存関係にあるといえる。しかし、これらの現象が、どのように統一的にコントロールされているのかについては、現在のところ、あまり明らかにになっていない。当研究室では、動物個体や細胞の遺伝子进行操作することによって、ニューロンが神経幹細胞から最終分化する際に起こる分裂終了と、それに伴う生存と死(アポトーシス)の接点にあ

る分子機構を明らかにしたいと考えている。

2. Necdin とニューロンの最終分化

我々は1991年に、多様な細胞に分化する能力をもつ胚性ガン細胞がニューロンに分化する際に誘導される分子を見つけ、Necdin(Neurally differentiated Embryonal Carcinoma-Derived protein)と名付けた。発見当時は、既知の蛋白質に類似したものがなく、アミノ酸配列から機能を類推することはできなかった。しかし、その後の研究によって、Necdinはほとんどのニューロンで発現していることや、細胞の増殖や死を抑えて、分化や生存を促進することが明らかになってきた¹⁾。

Necdinは、機能的にはガン抑制遺伝子レチノブラストーマ蛋白質(Rb)と類似しているが、分子の大きさやアミノ酸配列には類似性は全くない。また、NecdinはE2Fやp53などの転写因子や神経栄養因子受容体Trkやp75など20種類近くの蛋白質と結合する多機能性蛋白質として働くものと考えられる。つまり、Necdinは、これらの蛋白質と複合体を形成すること



*Kazuaki YOSHIKAWA
1950年9月生
1975年京都府立医科大学卒業
現在、大阪大学・蛋白質研究所・神経発生制御研究室、教授、医学博士、分子神経生物学
TEL 06-6879-8621
FAX 06-6879-8623
E-mail : yoshikaw@protein.osaka-u.ac.jp

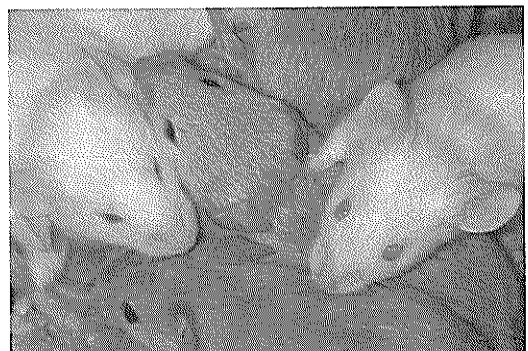


図1 ゲノムインプリンティング疾患モデルマウス。遺伝子操作によって父由来のNecdin遺伝子のみを欠損させたマウス(黒毛の方)は、一見正常であるが、細胞レベルではニューロンの分化や生存に異常がある。

によって、蛋白質間相互作用ネットワークにおけるハブ蛋白質として機能するものと推定される。たとえば、Necdinは転写因子E2Fと結合して、細胞周期への再入を阻害してニューロン死を防ぐはたらきがある。また、Necdinは神経栄養因子受容体と結合して、受容体の下流シグナルを増強し、ニューロンの分化と生存を促進する。さらに、ホメオドメイン蛋白質Dlxと共同して、大脳ニューロンの特異化を促進するはたらきもある。最近ではニューロン以外にも骨格筋細胞、血管平滑筋、脂肪細胞などが最終分化する際にも、Necdinが関与しているという報告が相次いで出てきている。したがって、Necdinはニューロンの分化だけではなく、広く幹細胞から機能性細胞が最終分化する際にも増殖や生存を制御しているものと予想される。

3. ゲノムインプリンティングと脳発達

ゲノムインプリンティング(ゲノム刷り込み)は、片親由来の遺伝子だけがメチル化を受けて非発現状態になる哺乳類特有の現象である。この現象は、ゲノムのメチル化によるエピジェネティック制御によるものであり、近年注目されている。ヒトの母由来染色体上のNecdin遺伝子(NDN)は、この現象によって非発現状態になっており、父性遺伝子だけから発現している。ヒトゲノム中のインプリント遺伝子は全遺伝子の1%以下と予想され、多くは細胞の増殖や臓器の発達に関わるものと考えられている。しかし、インプリント遺伝子の中で、その機能が明らかになっているものは、ごく少数に過ぎない。最近、Necdinはゲノムインプリンティングが背景にある代表的な脳発達疾患プラダー・ウィリー症候群(Prader-Willi syndrome, PWS)の原因への関与が注目されている²⁾。PWSでは食欲の異常亢進による高度の肥満、性発達障害、発育遅滞、自律神経異常、行動異常などがみられ、これらの症状は神経内分泌の中樞である視床下部ニューロンの異常によるものと推定されている。PWSは父性染色体の15q11-q13領域が失われることで起こるが、Necdin遺伝子はこの領域に存在する。また、PWSで異常が認められる脳の視床下部や脳幹部のニューロンには、Necdinが最も強く発現している。さらに、Necdin遺伝子変異マウスでは、これらの脳領域のニューロンに異常が認められることが、海外の研究グループから報告されている。したがっ

て、NecdinはPWSの原因遺伝子として重要視されている。そこで、我々は父性Necdin遺伝子のみを変異させたマウスの脳組織や細胞培養系を用いて、Necdinが全く発現しないニューロンでは、分化や生存にどのような変化が起こるかを調べている³⁾(図)。その結果、Necdinは、視床下部や脳幹部のニューロンだけではなく、脊髄、小脳、大脳皮質などの様々なニューロンの分化や生存に必要であることが明らかになってきた。今後、Necdinの欠損によるニューロンの分化や生存の異常がどのような機序で起こり、それが記憶学習や認知機能など脳の高次機能にどのような影響を与えるかを調べたい。

4. MAGE 遺伝子ファミリー

Necdinの発見当時、データベースにはNecdinと類似配列をもつ遺伝子(蛋白質)は皆無であったが、現在ではヒトでは30種類以上が登録されている。これらはMAGE(melanoma antigen)ファミリーと総称され、その中のMAGE-A-Cサブファミリーは、ガンと精巣(生殖細胞)のみで発現している(cancer-testis expression)。これらのMAGE蛋白質を発現するガン細胞は、蛋白質の一部に含まれるペプチドが細胞障害性Tリンパ球に認識されることにより、攻撃を受けて死滅することが知られている。この特徴から、MAGE蛋白質はガンのペプチド免疫療法として黒色腫(メラノーマ)の治療に臨床応用されている。しかし、これらのガンで発現しているMAGE蛋白質の機能そのものはほとんど明らかにはなっていない。不思議なことに、MAGE遺伝子ファミリーは、哺乳類以外の脊椎動物や無脊椎動物ではゲノム中に1種類しか存在しない。つまり、MAGE遺伝子は、哺乳類になってから急激に多様化したことになる。ところが、哺乳類以外の動物に存在する単一のMAGE蛋白質のアミノ酸配列はNecdinに類似している。つまり、NecdinはMAGEファミリーのプロトタイプとしての性質を維持している可能性がある。たとえば、ショウジョウバエのMAGEは細胞増殖や生存などに対する作用において、Necdinと類似している。また、MAGEファミリーには共通して約160アミノ酸残基からなるホモロジドメインMHDがあり、この領域は種々の蛋白質との相互作用に重要であることが分かっている。上記のガン免疫ペプチドもこの領域に存在する。したがって、哺乳類で発現している様々なMAGEファ

ミリー蛋白質がもつMHD領域の構造と機能の相関を調べることは、今後の重要な研究課題である。

4. おわりに

幹細胞、体細胞、ガン細胞など、あらゆる細胞において、分化に共役した細胞増殖抑制と生存(死)をコントロールする分子機構は、医学生物学上の重要な研究テーマである。神経幹細胞の増殖に関わっていた因子は、増殖能を完全に失ったニューロンにおいては、死の誘発因子として働くようになる⁴⁾。たとえば、アルツハイマー病などの神経変性疾患にみられるニューロン死の際にも、細胞周期調節に関連する分子が再活性化していることが報告されている。つまり、ニューロンの発生初期において、分裂終了・分化・死を統御する機構は、完成した脳においても病的状況下で再び機能する可能性がある。さらに、視点を変えると、ニューロン発生期におけるこの3つの状態の制御は、ニューロン数の決定にも直結するため、脳の発達や進化にも密接に関わることが予想される。したがって、生物進化の終極につくられ

た最高傑作ともいえるヒト脳のしくみを理解するためにも、Necdinが手がかりになるのではないかと想像をたくましくしている。

参考文献

- 1) 吉川和明・西村伊三郎(2004)細胞増殖・分化・死のシグナル蛋白質Necdin/MAGEファミリー蛋白質・核酸・酵素 49, 2044-2051.
- 2) 吉川和明(2004)Necdinとプラダー・ウイリー症候群 生化学 76, 460-463.
- 3) Kuwako K, Hosokawa A, Nishimura I, Uetsuki T, Yamada M, Nada S, Okada M, Yoshikawa K(2005)Disruption of the paternal necdin gene diminishes TrkA signaling for sensory neuron survival. J Neurosci 25: 7090-7099.
- 4) Yoshikawa K(2000)Cell cycle regulators in neural stem cells and postmitotic neurons (review). Neurosci Res 37: 1-14.

この記事をお読みにになり、著者の研究室の訪問見学をご希望の方は、当協会事務局へご連絡ください。

事務局で著者と日程を調整して、お知らせいたします。

申し込み期限：本誌発行から2ヵ月後の月末日

申し込み先：生産技術振興協会 tel 06-6944-0604 E-mail seisan@maple.ocn.ne.jp

必要事項：お名前、ご所属、希望日時(選択の幅をもたせてください)、複数人の場合はそれぞれのお名前、ご所属、代表者の連絡先

著者の都合でご希望に添えない場合もありますので、予めご了承ください。