

膜輸送分子 Protrudin による神経突起形成機構の解明と神経再生への応用

白根 道子

1. 研究のねらい

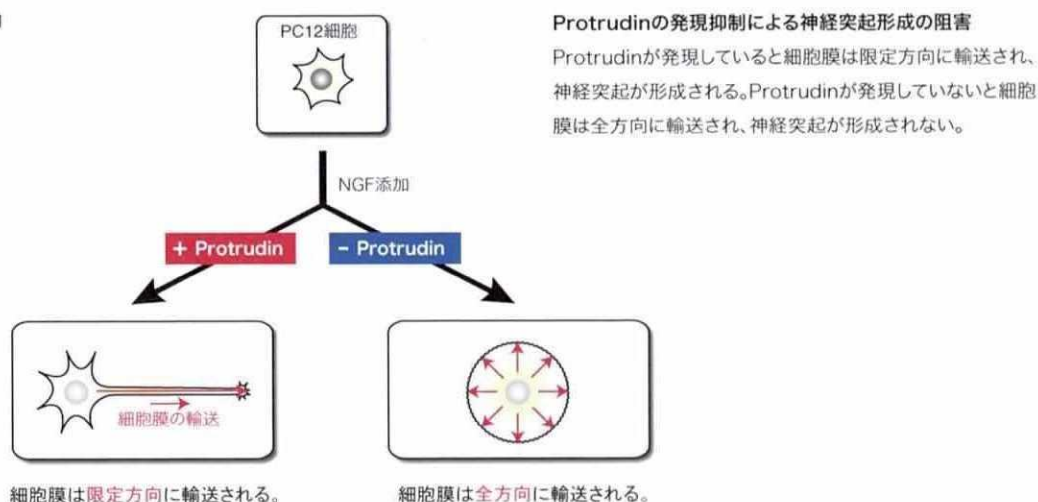
脳の複雑な働きを担っている神経細胞は、情報ネットワークを身体中に張り巡らせるために、神経突起と呼ばれる突起を有している。神経変性疾患や、脳虚血・脳挫傷・脊髄損傷といった神経損傷において、神経再生の為に神経突起形成の分子機構を解明することは重要な問題である。私は中枢神経系に高発現している膜シャペロン FKBP38 に結合する新規タンパク質 protrudin を同定し、その神経突起形成能を見出した。本研究課題においては、protrudin による神経突起形成のメカニズムを解明し、更に神経再生への応用を目指すことを目的とした。

2. 研究成果

脳の構成単位である神経細胞は、神経回路を形成するために多数の神経突起を出しており、情報の入力・出力を担っている。これまで神経突起形成のメカニズムについて、細胞骨格の制御という観点から多くの研究がなされてきたが、膜輸送の関与についてはほとんど知られていなかった。私は、神経突起が伸長する際には、膜成分が突起形成部へ限定的に輸送されて突起における膜表面積が増大することが重要である、ということを見出した²⁾。

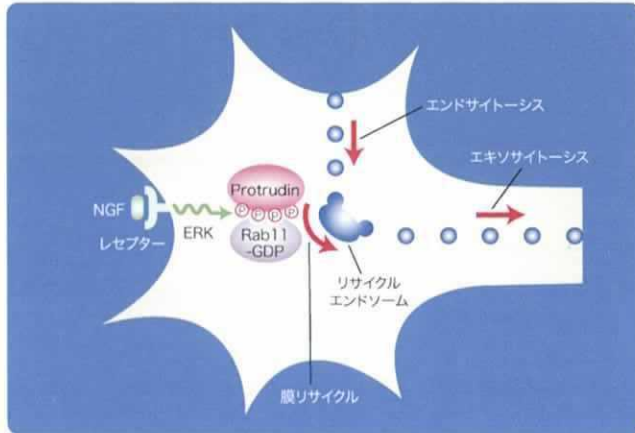
本研究は、当初機能が不明であった新規タンパク質を子宮頸癌細胞株に過剰発現させたところ、神経突起を思わせるような突起が出現したという偶然の発見から始まった。そして「突起が伸びる」という意味の“protrude(プロトルード)”という英語にちなんで、この分子を“protrudin(プロトルーディン)”と命名した。神経細胞において protrudin の発現を抑制すると神経突起形成が阻害されたため、protrudin は神経突起形成に重要な分子であることがわかった(図1)。

図 1



また protrudin の作用機序を解析し、以下のようなメカニズムであることを突き止めた。1) 神経成長因子などの神経分化誘導シグナルが入る、2) その信号に応じて protrudin がリン酸化される、3) リン酸化された protrudin が Rab11 という膜リサイクルを制御するタンパク質と結合する、4) それに伴い、形質膜の限定部位、即ち突起形成部位への膜成分のリサイクル輸送が促進される、5) その結果、神経突起形成が誘導される、ということが明らかになった²⁾(図2)。

図 2



Protrudinによる神経突起形成のメカニズム

Protrudin は NGF からのシグナルの下流で ERK によってリン酸化され、Rab11-GDP と結合する。そして細胞膜成分がリサイクル輸送によって突起形成部位に運ばれ、神経突起の形成が誘導される。

3. 今後の展開

最近、遺伝性痙性対麻痺の患者において protrudin の遺伝子変異が報告された。この疾患は皮質脊髓路の神経変性で起こることが知られており、膜輸送の異常が関連することが示唆されている。つまり protrudin の機能異常によって細胞膜の輸送に障害を来すことが遺伝性痙性対麻痺の原因であると考えられた。本研究の成果は、この疾患の病因解明に大きく寄与するだけでなく、protrudin による神経変性疾患の治療や神経移植へ応用できる可能性を示すものである。

4. 研究成果リスト

原著論文

1. Wang, H. Q., Nakaya, Y., Du, Z., Yamane, T., Shirane, M., Kudo, T., Takeda, M., Takebayashi, K., Noda, Y., Nakayama, K. I., Nishimura, M.: Interaction of presenilins with FKBP38 promotes apoptosis by reducing mitochondrial Bcl-2. *Hum. Mol. Genet.* 14: 1889-1902, 2005
2. Shirane, M., and Nakayama, K.-i.: Protrudin induces neurite formation by directional membrane trafficking. *Science*. 314: 818-821, 2006

総説

3. 白根 道子、中山 敬一: 膜輸送制御タンパク質 Protrudin による神経突起の形成機構, *実験医学 Current topics*: Vol. 25, No. 2, 2007
4. 白根 道子、中山 敬一: 細胞膜の輸送調節による細胞の形づくり: 神経突起形成のメカニズム, *細胞工学 Hot press*: Vol. 26, No. 1, 2007
5. 白根 道子、中山 敬一: 「HeLa 細胞に神経突起が???」, *細胞工学 一枚の写真館*: Vol. 26, No. 1, 2007

特許出願: 外国 1 件

学会発表

1. Shirane, M., and Nakayama, K.-i.: FYVE-domain protein Protrudin induces neurite extension, The 3rd Japanese Biochemical Society Biofrontier Symposium, 2004
2. Shirane, M., and Nakayama, K.-i.: FYVE-domain protein protrudin induces neurite extension by membrane traffic, 第 27 回日本分子生物学会大会, 2004
3. Shirane, M., and Nakayama, K.-i.: Protrudin-Rab11 system regulates directional membrane traffic to induce neurite formation, 1st. International Symposium of Institutes Network, 2005
4. Shirane, M., and Nakayama, K.-i.: Protrudin induces neurite extension by regulating post-Golgi membrane traffic, 第 78 回日本生化学会大会, 2005
5. 白根 道子、中山 敬一: Protrudin による神経突起伸長は Rab および MAPK によって制御されてい

る, 第 28 回日本分子生物学会大会, 2005

6. Shirane, M., and Nakayama, K.-i.: Inhibition of Rab11 by Protrudin induces directional membrane transport and neurite formation, 20th. IUBMB, 2006

謝辞

本研究の遂行に際しまして、ご指導、ご支援いただきました九州大学生体防御医学研究所の中山敬一教授、同研究室の皆様、JST および「細胞と情報機能」領域の皆様に心より感謝申し上げます。