

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要  
〔令和3年度事後評価用〕

令和3年6月30日現在

機関番号：12601

領域設定期間：平成28年度～令和2年度

領域番号：3802

研究領域名（和文）スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御

研究領域名（英文）Dynamic regulation of brain function by Scrap & Build system

領域代表者

榎本 和生（EMOTO Kazuo）

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号：80300953

交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,538,290,000円

### 研究成果の概要

本領域研究では、神経回路スクラップ&ビルド現象の基盤をなす細胞コンパートメント構築と除去を担う分子実体、およびネットワーク制御基盤を同定し、種々のモデル動物を駆使した研究から得られる情報を比較・統合することにより、共通原理と特殊原理の解明を行なった。さらに、明らかとなった分子実体や制御メカニズムを手がかりとして、神経回路スクラップ&ビルド現象と高次脳機能獲得および病態との機能連関を理解することを目指した。

研究分野：神経科学、細胞生物学、発生生物学

キーワード：ニューロン、神経回路、シナプス、コンパートメント、自閉症、統合失調症

#### 1. 研究開始当初の背景

生物は、発生や環境変化に応答して、体内構造の一部を破壊（スクラップ）するとともに新たな構造を創造（ビルド）することにより機能再編を実現する。とくに脳神経系では、神経細胞と神経細胞の繋ぎ目である数ミクロン単位のシナプスから、その数万倍に相当する脳領野内や領野を越えた神経ネットワークに至る、ミクロからマクロレベルのスケールにおいてシームレスに破壊と創造が制御される。そのため、細胞単位では細胞死による除去だけではなく、神経突起やシナプスなど「生きたままの細胞」の一部だけを除去・改変する過程が顕著にみられる。このような頑強性は、細胞の一部をコンパートメント化し、選択的に除去することにより発揮される。また神経細胞は相互にネットワークを形成することにより高次機能を発揮する。そのため細胞レベルに加えて脳領野内や領野を越えて、ネットワーク単位でシナプスの総数や位置が空間的に厳密に制御される。ネットワーク単位でのスクラップ&ビルドは時間的にも制御されることによって、生涯にわたり神経機能がダイナミックに制御され続けると考えられる。したがって、神経回路のスクラップ&ビルドの基盤メカニズムを理解することは、脳の発達・機能成熟・老化や精神神経疾患など、様々な未解決課題の理解に繋がると考えられる。

#### 2. 研究の目的

本領域では、脳神経系において特徴的にみられる創造的破壊（スクラップ&ビルド）現象を研究対象として、神経系におけるスクラップ&ビルドが、ミクロレベルからマクロレベル、発達期から成熟後において、どのような分子機構によって時空間的に制御され神経回路の機能発現を担っているのかを明らかにすることを目的とする。

#### 3. 研究の方法

神経回路スクラップ&ビルドの分子実体と制御メカニズムに迫るべく、「コンパートメント構築」「ネットワーク制御」「高次機能と疾患」という3階層からなる研究体制を構築し、それぞれの階層が互いに有機的に連携することにより領域研究を行った。

#### 4. 研究の成果

不要コンパートメント除去・再生の時空間制御メカニズム

ショウジョウバエ神経回路をモデルとして、ゲノムワイドRNAiスクリーニングを行うことにより、神経突起やシナプスのコンパートメント化、および除去・再生を制御する分子群の包括的

定を行なった。その結果、脳神経系に強く発現するマイクロ RNA である miR87 が、神経突起再生をトリガーする因子であることを発見した (PLoS Genet 2020)。また、前シナプス刈り込みを制御する因子として、自閉症関連因子を複数同定した。

#### グリア細胞による不要シナプス認識メカニズム

アストログリアやミクログリアが不要シナプスを認識するメカニズムとして、細胞膜脂質であるホスファチジルセリン (PS) に着目する研究が進化した。まず、PS を細胞膜内層から表層へと輸送する PS フリッパーゼの機能調節に関わる新規因子を同定した (Mol Cell 2021)。さらに、神経系に強く発現する PS フリッパーゼのノックアウトマウスの解析を実施し、多動や不安様行動などヒト発達障害 ADHD に類する行動異常を見出した。また、脳虚血による損傷部位から不要なシナプスや神経突起を除去する際に、表層の PS を認識してミクログリアが貪食することを発見した。

#### 神経活動依存的な神経回路スクラップ&ビルド

新生仔マウス大脳皮質の長期 in vivo タイムラプスイメージングに成功し、樹状突起スクラップ&ビルドの可視化に成功した (Nature Commun 2018)。シナプス形成分子 Cbln1 が、顆粒細胞軸索(平行線維)内のライソソームに存在すること、さらに一定期間続く神経活動の亢進によって、Cbln1 がライソソーム酵素とともに、神経活動に依存して分泌されることを明らかにした (Neuron 2019)。また、同じ神経幹細胞から発生した大脳皮質興奮性神経細胞間の特異的なシナプス形成は、エピジェネティックな機構により制御されることを明らかにした (BMC Biol 2016)。

#### 神経回路スクラップ&ビルドと精神神経疾患

統合失調症モデルマウスの海馬において、シナプス・スクラップ&ビルドのターンオーバーが顕著に上昇している事を発見した (Mol Brain 2017)。自閉症モデルマウスの社会性行動異常が、特定のセロトニン作動性ニューロンの機能異常により説明可能であり、さらに発達期のセロトニン補充療法により改善することを示した (Science Adv 2017)。

#### 5. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

1. Maruoka M, Zhang P, Mori H, Imanishi E, Packwood DM, Harada H, Kosako H & \*Suzuki J: Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane. *Mol Cell* 81: 1397-1410 (2021).
2. Kitatani Y, Tezuka A, Hasegawa E, Yagagi S, Togashi K, Tsuji M, Kondo S, Parrish JZ & \*Emoto K: *Drosophila miR-87* promotes dendrite regeneration by targeting the transcriptional repressor Tramtrack69. *PLoS Genet* 16: e1008942 (2020).
3. Suzuki K, Elegheert J, Song I, Sasakura H, Senkov O, Matsuda K, Kakegawa W, Clayton AJ, Chang VT, Ferrer-Ferrer M, Miura E, Kaushik R, Ikeno M, Morioka Y, Takeuchi Y, Shimada T, Otsuka S, Stoyanov S, Watanabe M, Takeuchi K, \*Dityatev A, \*Aricescu AR & \*Yuzaki M: A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits. *Science* 369(6507):eabb4853 (2020).
4. Nakazawa S., Mizuno H & \*Iwasato T: Differential dynamics of cortical neuron dendritic trees revealed by long-term in vivo imaging in neonates. *Nature Commun* 9(1), 3106 (2018).
5. Nakai N, Nagano M, Saitow F, Watanabe Y, Kawamura Y, Kawamoto A, Tamada K, Mizuma H, Onoe H, Watanabe Y, Monai H, Hirase H, Nakatani J, Inagaki H, Kawada T, Miyazaki T, Watanabe M, Sato Y, Okabe S, Kitamura K, Kano M, Hashimoto K, Suzuki H & \*Takumi T: Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Science Adv* 3:e1603001 (2017).

ホームページ等

<http://www.scrapandbuild.bs.s.u-tokyo.ac.jp/>