

2023年6月19日

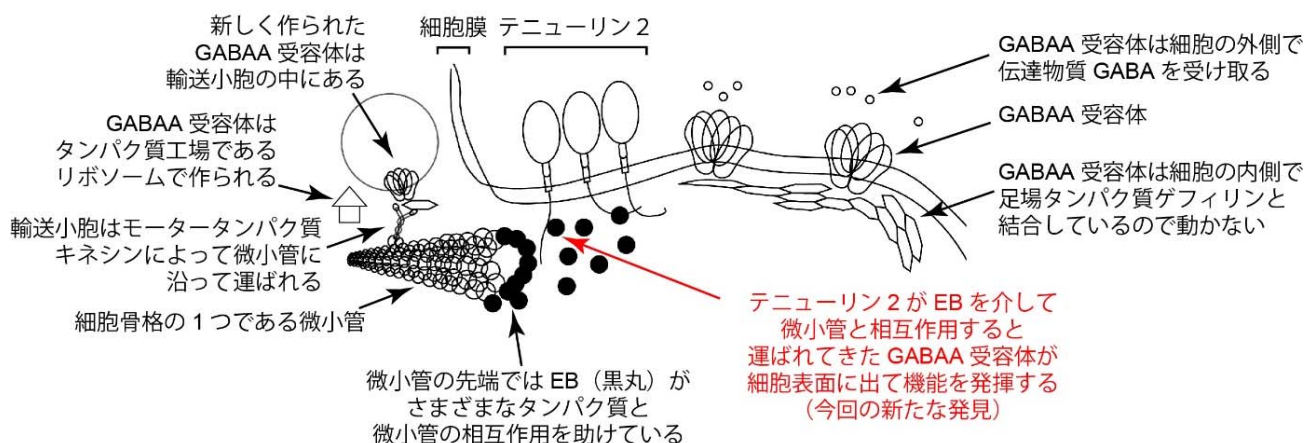
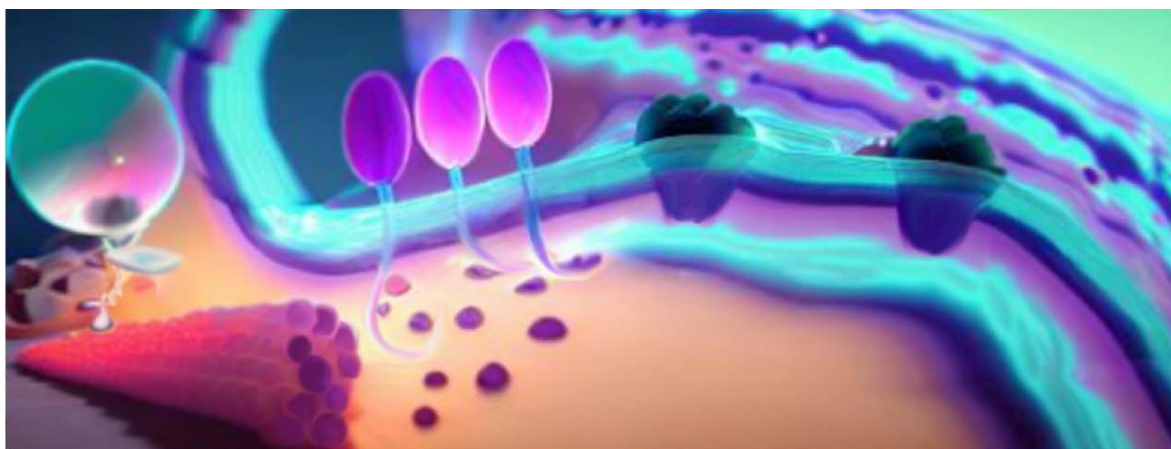
報道関係者 各位

## 抑制性シナプス形成に必要な新たなタンパク質相互作用の同定に成功 ～接着分子と微小管の相互作用が鍵～

群馬大学（群馬県前橋市）大学院医学系研究科機能形態学分野の岩崎広英教授、一ノ瀬聡太郎助教、脳神経再生医学分野の平井宏和教授らを中心としたグループは、**抑制性シナプス形成に必要な新たなタンパク質相互作用の同定に成功**しました。

具体的には、シナプスにおける接着分子の一つであるテニューリン2と細胞骨格である微小管の相互作用が抑制性シナプスの成熟と機能形成に関与していることを明らかにしました。この相互作用により、細胞内で新たに作られたGABAA受容体の細胞膜表面への移動が促進され、効率的なシナプスの形成が可能となります。さらに、抑制性シナプスにおける独自の信号伝達システムの存在も示唆されました。

これらの結果は、神経科学や精神障害の研究において重要な貢献となり、将来的には新たな治療法の開発につながる可能性があります。



## 1. 本件のポイント

- 接着分子テニューリン2は微小管に富む抑制性シナプスに存在する。
- テニューリン2はGABAA受容体の細胞表面への移動を促進することでシナプス形成を助長している。
- テニューリン2は、EBを介して微小管と相互作用することによりシナプス形成を助長している。
- 抑制性シナプスの形成や機能の異常は、自閉症スペクトラム障害や統合失調症などの精神障害と関連していることが知られているため、これらの疾患の発症機構を解明し、新たな治療法の開発につながる可能性がある

## 2. 本件の概要

神経系の発達や機能は、主にシナプスと呼ばれる神経細胞同士の接着点を通じて行われ、**接着分子**（接着タンパク質）がこの神経細胞同士の接着を担っています。シナプスには興奮性シナプスと抑制性シナプスの2種類が存在します。**正常な脳機能のためには興奮性シナプスと抑制性シナプスがバランスよく機能することが重要**であり、このバランスが崩れると自閉症スペクトラム障害や統合失調症などの精神障害を発症しやすくなると考えられています。しかし、抑制性シナプスがどのように形成されるか、その機序はほとんどわかっていませんでした。

そこでわれわれは、**まず、シナプスの中心的存在であるGABAA（ギャバエー）受容体がどのようにシナプスに集まってくるかに着目**しました。GABAA受容体は結合相手の神経細胞から放出された伝達物質GABAを受け取ることで細胞間シグナル伝達を行うタンパク質です。細胞の中のタンパク質工場であるリボソームで作られたGABAA受容体は、細胞の中を微小管に沿って動くキネシンによって運ばれます。したがって、シナプスに微小管があるかどうかは、タンパク質をシナプスへと運び込めるかどうかということに繋がりますから、シナプスが出来上がっていく過程を左右します。シナプスにも個性があり、微小管の多いシナプスとそうでないシナプスがあります。われわれは、**微小管の多いシナプスを分類することに成功し、さらに詳細に観察した結果、テニューリン2という接着分子が、微小管の多いシナプスに集まっていることがわかりました。**

次に、**テニューリン2が少なくなるとどうなるかを調べ**ました。その結果、テニューリン2が少ない細胞では抑制性シナプスの数が減少しており、その結果シナプス伝達の回数も減っていることがわかりました。このことは、**テニューリン2が抑制性シナプスの形成に必要であることを示唆**しています。また、細胞表面に出ているGABAA受容体を生きた神経細胞を用いて経時的に観察したところ、テニューリン2のある場所では、テニューリン2がない場所よりもGABAA受容体が多く表面に出てくることがわかりました。したがって、**テニューリン2はGABAA受容体の細胞表面への移動を促進することでシナプス形成を助長している**と言えます。

さらにわれわれはテニューリン 2 がどのようにしてGABAA受容体の細胞表面への移動を促進しているかを追究するために、タンパク質の相互作用を検討しました。その結果、テニューリン 2 がEB（イービー、注1）と呼ばれるタンパク質を介して微小管と相互作用していることがわかりました。また、この相互作用を阻害すると抑制性シナプスが形成されにくくなることがわかりました。したがって、**テニューリン 2 はEBを介して微小管と相互作用することによりシナプス形成を助長している**と言えます。また、シナプスのない場所では微小管が集まって来にくいため、**抑制性シナプス独自の信号伝達システムの存在を示唆**しています。

現在、さまざまなタンパク質の相互作用を標的とした創薬の研究が世界各地で進められています。**精神障害の治療を目指す創薬にとって、発症の機序となり得るタンパク質の相互作用を決定し、これを阻害することで抑制性シナプス数を減少させることに成功した本研究は非常に意義があります**。今回解明した相互作用をもとに、人体に投与可能な創薬への展開が今後期待できます。また、先述したように、脳の機能にとっては興奮性と抑制性シナプスのバランスが重要ですから、抑制性シナプスを増加させる必要のある人もいます。したがって、相互作用の阻害だけでなく、相互作用の促進方法を新たに開発することも今後重要な研究テーマとなるでしょう。

（注1）EB：end binding proteinの略。微小管の先端に結合するタンパク質で、様々なタンパク質と微小管との相互作用を仲介することで知られている。

本研究成果は、令和5年6月5日にeLife誌に掲載されました。

(<https://doi.org/10.7554/eLife.83276>)

タイトル：

Interaction between Teneurin-2 and microtubules via EB proteins provides a platform for GABAA receptor exocytosis

本研究は日本学術振興会科学研究費（基盤研究(C)）と武田科学振興財団の支援を受けて行われました。

著者：

一ノ瀬 聡太郎 群馬大学大学院医学系研究科機能形態学助教

鈴木 美博 群馬大学医学部6年

細井 延武 群馬大学大学院医学系研究科脳神経再生医学准教授

金子 涼輔 群馬大学大学院医学系研究科生物資源センター助教（研究当時）

大阪大学大学院生命機能研究科心生物学准教授

海老原 瑞穂 群馬大学医学部4年

平井 宏和 群馬大学大学院医学系研究科脳神経再生医学教授

岩崎 広英 群馬大学大学院医学系研究科機能形態学教授

### 3. 関連リンク

群馬大学

<https://www.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学医学系研究科

<https://www.med.gunma-u.ac.jp/>

群馬大学大学院医学系研究科機能形態学

<https://connectome.med.gunma-u.ac.jp/>

#### 【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 大学院医学系研究科 機能形態学 教授 岩崎 広英（いわさき ひろひで）

#### 【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係

TEL : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp