

「抑制性神経伝達物質 GABA が脳のシナプス刈り込みを制御する」

1. 発表のポイント

- ◆**成果**：発達期の脳における、必要な神経結合（シナプス）の強化と不要な神経結合の除去（シナプス刈り込み）の過程を抑制性伝達物質 GABA が制御することを明らかにした。
- ◆**新規性**：GABA が神経細胞の活動を抑え込むことにより、残っている不要なシナプスの除去を促進し、刈り込みが完成することが明らかになった。
- ◆**社会的意義／将来の展望**：神経結合のバランスは脳機能の発達に重要であり、その異常の関連性が示唆されている統合失調症や自閉症の理解にとって新しい切り口を提供した。

2. 発表概要：

社会性障害をきたす代表的な疾患である統合失調症や自閉症には神経回路発達の異常が関わりとされており、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム課題Dでは、神経回路発達を主要な研究対象としている。生後間もない脳には過剰な神経結合（シナプス）が存在するが、やがて必要な結合は強められ、不要な結合は除去されて、機能的な神経回路が完成する。この過程は「シナプス刈り込み」と呼ばれ、神経回路発達における普遍的現象であり、その異常は統合失調症や自閉症とも関係すると考えられている。

今回、東京大学大学院医学系研究科の狩野方伸教授らは、小脳において、シナプス刈り込みに抑制性神経伝達物質 GABA（注1）の働きが必要であることを明らかにした。研究グループは GABA の合成が低下するように遺伝子改変されたマウスを用い、脳幹から小脳へ興奮性の信号を送る登上線維（注2）と小脳のプルキンエ細胞（注3）の間のシナプスを調べた。その結果、このマウスでは生後 10 日頃から 16 日頃までのシナプス刈り込みが障害されており、さらに、GABA の働きを増強する薬を投与すると、シナプス刈り込みが正常に起こることを確認した。

これまでの研究で、自閉症や統合失調症に神経回路発達異常が関わりとされ、統合失調症で前頭葉の GABA 伝達系の低下が報告されていることから、マウスで見出された本研究の成果は、今後の更に詳細な研究とともにヒトでの臨床的な検証を踏まえて、これらの精神疾患の理解につながる可能性があると考えられる。

本研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また科学研究費補助金の助成を受けて行われた。

3. 発表内容：

①研究の背景・先行研究における問題点

生後間もない動物の脳には過剰な神経結合（シナプス）が存在するが、生後の発達過程において、必要な結合だけが強められ、不要な結合は除去されて、成熟した機能的な神経回路が完成する。この過程は「シナプス刈り込み」と呼ばれており、生後発達期の神経回路に見られる普遍的な現象であると考えられている。自閉症や統合失調症では、この発達期のシナプス刈り込みに障害があるのではないかと考えられている。これまでの研究から、正常なシナプスの刈り込みには、神経細胞が周りの環境などの刺激を受けて、電気的に活動することが必須であることが知られていた。グルタミン酸は神経細胞の活動を上昇させる「興奮性神経伝達物質」であるが、グルタミン酸を受け取る蛋白質（グルタミン酸受容体）のうちのある種のもののが欠

落すると、シナプスの刈り込みがうまく起こらない。一方、 γ アミノ酪酸(GABA)は神経細胞の活動を抑える「抑制性神経伝達物質」であり、神経細胞の活動の調節に重要な働きをしている。しかし、GABAがシナプス刈り込みに影響するかどうかについては、これまで知られていなかった。今回の研究で、私たちはGABAを合成する酵素であるGAD67の遺伝子をヘテロで欠損する遺伝子改変マウスを調べ、GABAによる抑制がシナプス刈り込みに重要な働きをすることを発見した。

②研究内容（具体的な手法など詳細）

シナプス刈り込みを唯一定量的に評価できるのは、小脳の登上線維とプルキンエ細胞の間のシナプス結合で、本研究ではその生後の変化を対象にした。生まれたばかりの動物のプルキンエ細胞では、5本以上の弱い信号を伝える登上線維がプルキンエ細胞の根元に相当する細胞体にシナプスを形成しているが、おとなの動物ではわずか一本の強力な信号を伝える登上線維が、細胞体から大木の枝のように張り出した樹状突起にシナプスを形成している。これは、まず生後7日までに、細胞体にシナプスを形成していた複数の登上線維のうち1本だけが強くなり（機能分化）、強くなった登上線維は、プルキンエ細胞の樹状突起に侵入して、シナプスを作る（樹状突起移行）。一方で、弱い登上線維のシナプスはプルキンエ細胞の細胞体に残されるが、この不要な登上線維シナプスは、生後16日頃までの間に除去され（前期・後期除去過程）、結果として、1本の登上線維に由来するシナプスがプルキンエ細胞の樹状突起に残る。

研究グループは、個々のプルキンエ細胞から電流を記録し、登上線維を1本ずつ別々に電気刺激して引き起こされる電流応答（シナプス電流）を測定することによって、プルキンエ細胞に、どの程度の強さの登上線維が、何本結合しているかを調べた。その結果、GABAの合成が低下するように遺伝子改変されたマウス（GAD67ヘテロ欠損マウス）では、生後9日頃までのシナプス刈り込みは正常に起こるが、生後10日頃から16日頃までの刈り込みの過程が障害されているため、おとなになっても2本以上の登上線維が結合しているプルキンエ細胞が数多く残っていた。遺伝子改変をしていない野生型マウスに生後10日からGAD（注4）の働きを阻害する3-MPという薬物を小脳に与えてGABAの合成を抑えた場合も、ヘテロ欠損マウスと同様にシナプス刈り込みの異常が起こった。一方、GAD67ヘテロ欠損マウスの小脳に、GABAの働きを増強するジアゼパムという薬を生後10日から与えると、シナプス刈り込みは正常に起こった。したがって、生後10日頃から16日頃までの間に、小脳の中でGABAが働くことが、シナプス刈り込みに必須であることが明らかになった。

次に、小脳の神経回路の中で、登上線維のシナプス刈り込みに必要なのがどのGABAシナプスであるかを調べたところ、籠細胞（バスケット細胞）（注5）がプルキンエ細胞の細胞体に作る抑制性シナプスが重要であることがわかった。即ち、籠細胞からGABAが放出され、プルキンエ細胞の細胞体の活動が抑えられるため、登上線維から信号がやっても、細胞体の活動は高くなることができない。すると、電圧依存性カルシウムチャネル（注6）が十分に開くことができず、細胞体に流れ込むカルシウムの量が少なくなる。十分な量のカルシウムがないと、シナプスの結合を維持することができないため、やがて、プルキンエ細胞の細胞体にシナプスを持つ登上線維は除去されてしまうのに対し、プルキンエ細胞の樹状突起にシナプスを持つ登上線維は生き残ると考えられる（添付資料参照）。

③社会的意義・今後の予定 など

GABAによる抑制は、統合失調症との関連でも注目されている。例えば、同じ脳プロの成果として、理化学研究所の吉川らは、日本人の統合失調症患者でGABAによるシナプス伝達

関連分子の遺伝子異常を報告している。このほか、前頭葉における GABA シナプス伝達の減弱が統合失調症と関連することを示唆する報告もある。また、統合失調症や自閉症の病因として、神経回路発達の異常があり、発達の特定の時期に起こるシナプス刈り込みの異常の関与が考えられている。本研究で見出された GABA とシナプス刈り込みの関連は、あくまでマウスにおける現状ではあるが、今後モデル動物やヒトでの研究がより進むことにより、発達障害や統合失調症の病因の理解につながることを期待される。

4. 発表雑誌：

雑誌名：「Neuron」 (2012年4月26日号)

論文タイトル：

GABAergic Inhibition Regulates Developmental Synapse Elimination in the Cerebellum

著者：Hisako Nakayama, Taisuke Miyazaki, Kazuo Kitamura, Kouichi Hashimoto, Yuchio Yanagawa, Kunihiko Obata, Kenji Sakimura, Masahiko Watanabe, and Masanobu Kano

DOI 番号：10.1016/j.neuron.2012.02.032

5. 問い合わせ先： 東京大学 大学院医学系研究科 神経生理学分野

狩野 方伸 (かのう まさのぶ) 教授

Tel : 03-5841-3538 Fax : 03-5802-3315

Email: mkanoto@m.u-tokyo.ac.jp

6. 用語解説：

(注1) GABA： γ アミノ酪酸。脳における主要な抑制性神経伝達物質。脳の神経細胞は GABA を結合する蛋白質 (GABA 受容体) を持っており、GABA を受け取ると神経細胞の活動は抑えられる。

(注2)： 登上線維：脳幹の延髄にある神経核 (下オリーブ核) から、小脳皮質のプルキンエ細胞へ情報を伝える入力線維。大人では、ほとんどのプルキンエ細胞が、わずか1本の登上線維からシナプスを受けている。

(注3)： プルキンエ細胞：小脳皮質に存在する大型の神経細胞で、小脳皮質の信号を小脳核を介して大脳、脳幹、脊髄に送り、円滑な運動を行うために重要な働きをしている。

(注4) GAD：GABA を合成する酵素には、GAD65 と GAD67 の2種類があるが、生後発達期の小脳では、GAD67 が主に働いている。3-MP はこの両者の働きを阻害する。

(注5) 籠細胞：小脳皮質の中の GABA を伝達物質として放出する抑制性の神経細胞の一つ。プルキンエ細胞の細胞体にシナプスを作っており、GABA によって、プルキンエ細胞の細胞体の活動を抑えている。

(注6) 電圧依存性カルシウムチャネル：細胞膜に存在するカルシウムの通り道となる蛋白質の1種。神経細胞が活動していない時には、カルシウムの通り道のゲートは閉じているが、強く活動した際に、ゲートが開き、カルシウムが神経細胞の中流れ込む。

7. 添付資料：

