

## 神経突起が標的神経細胞と相互作用して伸長する仕組みを解明 —神経細胞移植の治療効果向上に期待—

久米利明 京都大学大学院薬学研究科准教授、泉安彦 同助教、赤池昭紀 同客員教授らの研究グループは、中脳ドパミン神経細胞の神経突起が線条体神経細胞と相互作用し伸長する仕組みにドパミン神経細胞に発現する細胞接着分子インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  が関与することを見出しました。さらに、ドパミン神経細胞のインテグリン  $\alpha 5$  の機能を高めることで線条体神経細胞と効率よく相互作用し神経突起を伸長していくことを明らかにしました。

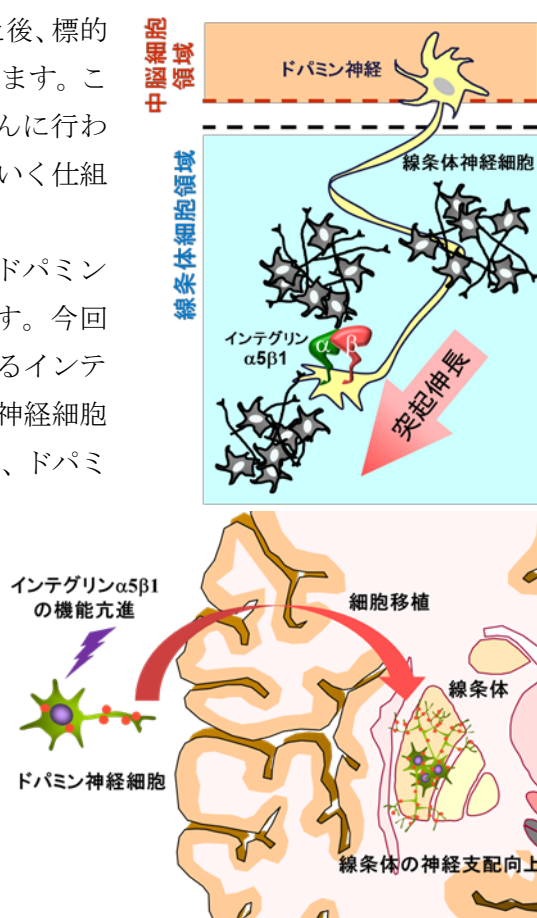
本研究成果は、2017年2月8日に英国の学術誌 *Scientific Reports* に掲載されました。

### 概要

神経細胞は遠隔部位の標的領域まで神経突起を伸長させた後、標的神経細胞を認識し、シナプスを形成することで情報を伝達します。これまで神経突起誘導因子やシナプス形成に関する研究は盛んに行われてきましたが、神経突起が標的細胞を認識し神経支配していく仕組みには不明な点が多くありました。

神経変性疾患であるパーキンソン病に深く関わる中脳のドパミン神経細胞は線条体という脳領域に神経突起を投射しています。今回我々は、中脳ドパミン神経細胞に発現する細胞接着分子であるインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  を抑制することで、ドパミン神経突起が線条体神経細胞に沿って伸展するのを阻害することを見出しました。さらに、ドパミン神経細胞のインテグリン  $\alpha 5$  の機能を高めることで線条体神経細胞と効率よく相互作用し神経突起を伸展していくことを明らかにしていました。

パーキンソン病では、ドパミン神経細胞を患者の線条体に移植する研究が進んでいます。今回の研究成果から、移植するドパミン神経細胞のインテグリン  $\alpha 5$  の機能を高めることで、さらなる治療効果の向上が期待されます。



## 1. 背景

神経回路は無数の神経細胞のネットワークであり、脳が働くために重要です。一般に、神経細胞は軸索と樹状突起と言われる神経突起を有しています。発達期に発生した神経細胞は遠隔部位の標的領域まで軸索を伸長させた（軸索誘導）後、標的神経細胞を認識し（神経支配）、その樹状突起とシナプスを形成することで情報を伝達します。これまで軸索誘導因子やシナプス形成に関する研究は盛んに行われてきましたが、軸索が標的細胞を認識し神経支配していく仕組みには不明な点が多くありました。

中脳黒質に存在するドパミン神経細胞は軸索を線条体に投射しています。神経変性疾患の一つであるパーキンソン病では、このドパミン神経細胞が変性・脱落することで運動障害を呈します。これまでの研究で、パーキンソン病患者の線条体にドパミン神経細胞を移植すると症状が改善することが知られていますが、移植したドパミン神経細胞の軸索と線条体神経細胞の相互作用が不十分だと副作用を示します。今回我々は、中脳ドパミン神経細胞の軸索が線条体神経細胞と相互作用し伸展する仕組みに着目し、それに関わる因子について探索しました。

## 2. 研究手法・成果

ドパミン神経細胞を含む中脳細胞と線条体細胞を同一平面上で向かい合わせて培養すると、ドパミン神経突起が線条体神経細胞に沿って伸展していることが観察されました。このドパミン神経突起の線条体細胞領域への伸展は、細胞接着分子であるインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  の阻害薬により抑制されました。インテグリンは細胞膜上に発現するタンパク質で、 $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖の2つのサブユニットからなるヘテロ二量体です。現在のところ、インテグリン  $\alpha 5$  はインテグリン  $\beta 1$  とのみ二量体を形成することが知られています。ただし、阻害薬の処置では、中脳細胞と

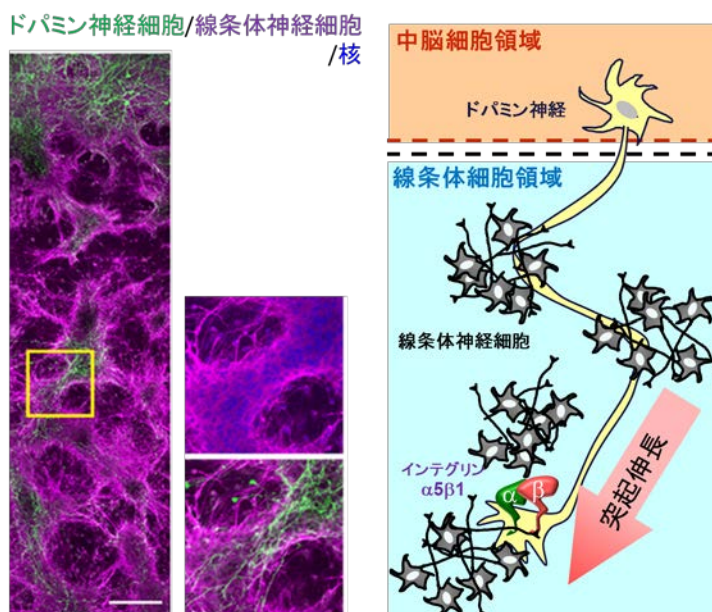


図 1. ドパミン神経突起が線条体神経細胞に沿って伸長している様子 (左)。インテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  を介した線条体細胞領域へのドパミン神経突起伸長のイメージ図 (右)。

線条体細胞の両方のインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  の機能を低下させてしまうので、どちらの細胞に発現するインテグリンが重要かは分かりません。そこで、RNA 干渉という手法を用いて、中脳細胞選択的あるいは線条体細胞選択的にインテグリン  $\alpha 5$  タンパクの発現を減少させました。すると、中脳細胞選択的にインテグリン  $\alpha 5$  をノックダウンさせた場合にのみ、ドパミン神経突起の線条体細胞領域への伸展が抑制されました。このことから、ドパミン神経細胞に発現するインテグリン  $\alpha 5 \beta 1$  が、ドパミン神経突起が標的である線条体神経細胞を認識し伸長するのに重要な役割を果たすことが分かりました。

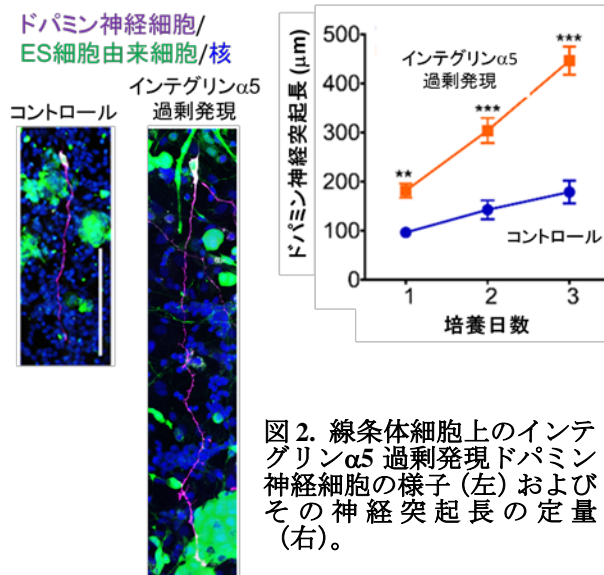


図 2. 線条体細胞上のインテグリン  $\alpha 5$  過剰発現ドパミン神経細胞の様子 (左) およびその神経突起長の定量 (右)。

さらに、ドパミン神経細胞のインテグリン  $\alpha 5$  の発現量を増やした場合、線条体細胞上でドパミン神経突起が伸長するか検討しました。まず、マウス胚性幹 (ES) 細胞にインテグリン  $\alpha 5$  の遺伝子を導入しました。この ES 細胞をドパミン神経細胞に分化誘導することで、インテグリン  $\alpha 5$  過剰発現ドパミン神経細胞を作製しました。このインテグリン  $\alpha 5$  過剰発現ドパミン神経細胞を線条体細胞上で培養すると、通常のドパミン神経細胞より 2~3 倍程度長い神経突起を有することが分かりました。このことは、ドパミン神経細胞のインテグリン  $\alpha 5\beta 1$  の機能を高めた場合、ドパミン神経突起が線条体神経細胞と効率よく相互作用し伸展することを示しています。

### 3. 波及効果、今後の予定

ヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞から分化させたドパミン神経細胞をパーキンソン病患者の線条体に細胞移植する研究が進んでいます。移植したドパミン神経細胞の突起が線条体神経細胞を十分に相互作用しネットワークを形成すれば、高い治療効果が予想されます。今回の研究はドパミン神経突起と線条体神経細胞の相互作用の仕組みを明らかにしており、さらにそれを促進できることも示しています。今後、移植するドパミン神経細胞のインテグリン  $\alpha 5$  の機能を高めることで、さらなる治療効果の向上が期待されます。

ただし、今回の研究のように幹細胞に遺伝子導入する方法は、安全性の面で社会的な議論が必要だと考えられます。安全な遺伝子導入方法や薬によるインテグリン  $\alpha 5\beta 1$  の機能を高める方法などの開発が求められます。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会科学研究費補助金、ノバルティス研究奨励金、喫煙科学財団の支援を受けました。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル: Integrin  $\alpha 5\beta 1$  expression on dopaminergic neurons is involved in dopaminergic neurite outgrowth on striatal neurons

著者: 泉安彦、脇田誓子、神原知里、中井利恵、赤池昭紀、久米利明

掲載誌: *Scientific Reports*