

社会性の発達を調節する新たな機構を発見

概要

富山大学学術研究部医学系・吉田知之准教授および京都大学大学院理学研究科・深井周也教授らの研究グループは、社会性の発達を制御する新しい分子機構を明らかにしました。シナプスに存在する細胞接着分子であるニューロリジン3タンパク質は社会性発達の障害を伴う自閉スペクトラム症の発病に関わることが知られていましたが、どのように社会性を調節するかはよくわかっていませんでした。今回、ニューロリジン3がシナプスを挟んで受容体チロシン脱リン酸化酵素 PTP6 (デルタ) およびニューレキシンと競合的に結合することで、社会性発達を双方向性に調節することを見出しました。今回の研究成果は、自閉スペクトラム症の発病機構の理解や新たな創薬・治療戦略の確立に繋がるものと期待されます。

ポイント

1. ニューロリジン3が PTP6 と結合してシナプスの形成を担うことを発見しました。
2. ニューロリジン3と PTP6 が結合した状態の構造を明らかにしました。
3. ニューロリジン3と結合することが知られていたニューレキシンと PTP6 は競合的にニューロリジン3と結合することを発見しました。
4. ニューロリジン3が PTP6 とニューレキシンのどちらとより多く結合するかによってマウスの社会性の発達が調節されることを検証しました。
5. PTP6 とニューレキシンの競合バランスを調節することによる自閉スペクトラム症に対する治療・創薬への応用が期待されます。

研究の背景

自閉スペクトラム症は社会性発達の障害、コミュニケーションの障害、興味や活動の偏りの特徴とした発達障害で、発症率は1%程度と考えられています。ニューロリジン3はシナプスに存在する膜タンパク質で、ニューレキシンと結合することでシナプスの形成を担うことが知られていました。ニューロリジン3遺伝子に生じる様々な変異が家族性もしくは孤発性の自閉スペクトラム症の患者より見出されてきたため、社会性の発達に重要な役割を担うタンパク質と考えられてきました。しかし、ニューロリジン3がどうやって社会性の発達を調節するのかはあまりよく判っていませんでした。

研究内容

受容体チロシン脱リン酸化酵素 PTP6 はシナプス前細胞に発現してシナプス後細胞の様々な相手と結合することによってシナプスを分化誘導するタンパク質として知られていました。PTP6 のシナプス後細胞の結合相手を網羅的に探したところ、PTP6 とニューロリジン3の新しい組み合わせの結合を発見しました。ニューロリジン3と PTP6 が結合した状態の立体構造を決定し(図1)、その結合面の構造情報を基にして PTP6 もしくはニューレキシンと結合できないニューロリジン3の変異体をデザインすることに成功しました。ゲノム編集技術を用いてニューロリジン3

遺伝子に PTP δ と結合できなくする変異およびニューレキシンと結合できなくする変異を導入したマウス系統をそれぞれ作製しました。PTP δ と結合できないニューロリジン3遺伝子を持つマウスは他のマウスに対する興味をあまり示さず、防御姿勢をとるなど、社会性が低下していることがわかりました。一方、ニューレキシンと結合できないニューロリジン3遺伝子を持つマウスは他のマウスと一緒にいる時間が長くなり、社会性が促進していることがわかりました。実際にマウスの脳内では PTP δ とニューレキシンは互いに競合関係にあり、ニューロリジン3を奪い合うように結合することも明らかになりました。そのため、ニューロリジン3がより多くの PTP δ と結合すると社会性の発達が促進され、一方、ニューレキシンの結合が増えると社会性の発達が抑制されることがわかりました。このことは、ニューロリジン3が PTP δ とニューレキシンのそれぞれを介してバランスよくシナプスを作ることが正常な社会性の発達に不可欠であることを示しています (図2)。

将来展望

社会性発達の障害を主症状とする自閉スペクトラム症は近年その有病率が増えています。また、社会集団における対人関係の障害は社会問題にもなっています。今回の研究成果から、社会性の発達調節の一端がシナプス分子間の相互作用のバランスによって担われることがわかりました。PTP δ とニューレキシンの競合が起こる神経回路やシナプスを探索していくことによって、社会性の調節を担う神経回路や自閉スペクトラム症の発病メカニズムの理解が進むと思われます。さらに、ニューロリジン3とニューレキシンの結合を選択的に遮断することやニューロリジン3と PTP δ の結合を選択的に強化することなどによって社会性の発達を調節できる可能性があります。今後、PTP δ とニューレキシンの競合関係を標的とした自閉スペクトラム症に対する治療・創薬への応用が期待されます。

発表雑誌

雑誌名: Nature Communications

論文名: Canonical versus non-canonical transsynaptic signaling of neuroligin 3 tunes development of sociality in mice

著者名: Tomoyuki Yoshida*, Atsushi Yamagata, Ayako Imai, Juhyon Kim, Hironori Izumi, Shogo Nakashima, Tomoko Shiroshima, Asami Maeda, Shiho Iwasawa-Okamoto, Kenji Azechi, Fumina Osaka, Takashi Saitoh, Katsumi Maenaka, Takashi Shimada, Yuko Fukata, Masaki Fukata, Jumpei Matsumoto, Hisao Nishijo, Keizo Takao, Shinji Tanaka, Shigeo Okabe, Katsuhiko Tabuchi, Takeshi Uemura, Masayoshi Mishina, Hisashi Mori, Shuya Fukai*

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22059-6>

論文公開日 : 2021年3月23日 19時

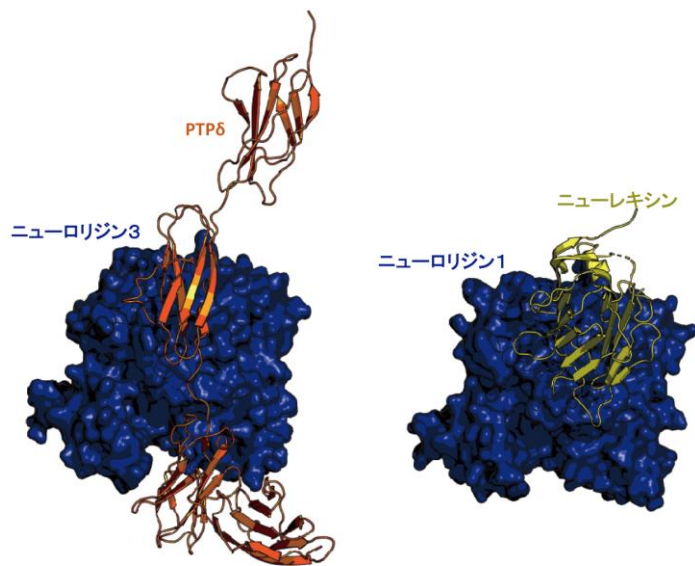


図1. ニューロリジン3-PTP6複合体の構造

今回明らかにしたニューロリジン3（青色）とPTP6（オレンジ）が結合した状態の構造（左）。右は既に報告されているニューロリジン1（青色）とニューレキシシ（黄色）が結合した状態の構造。ニューロリジン3とニューロリジン1はよく似た構造をとる類縁タンパク質で、同じ位置関係で並べて提示しています。PTP6とニューレキシシはニューロリジン3もしくは1の同じ側に結合していることがわかります。このことからPTP6とニューレキシシは同時にニューロリジン3に結合することはできず、互いに競合関係になっています。

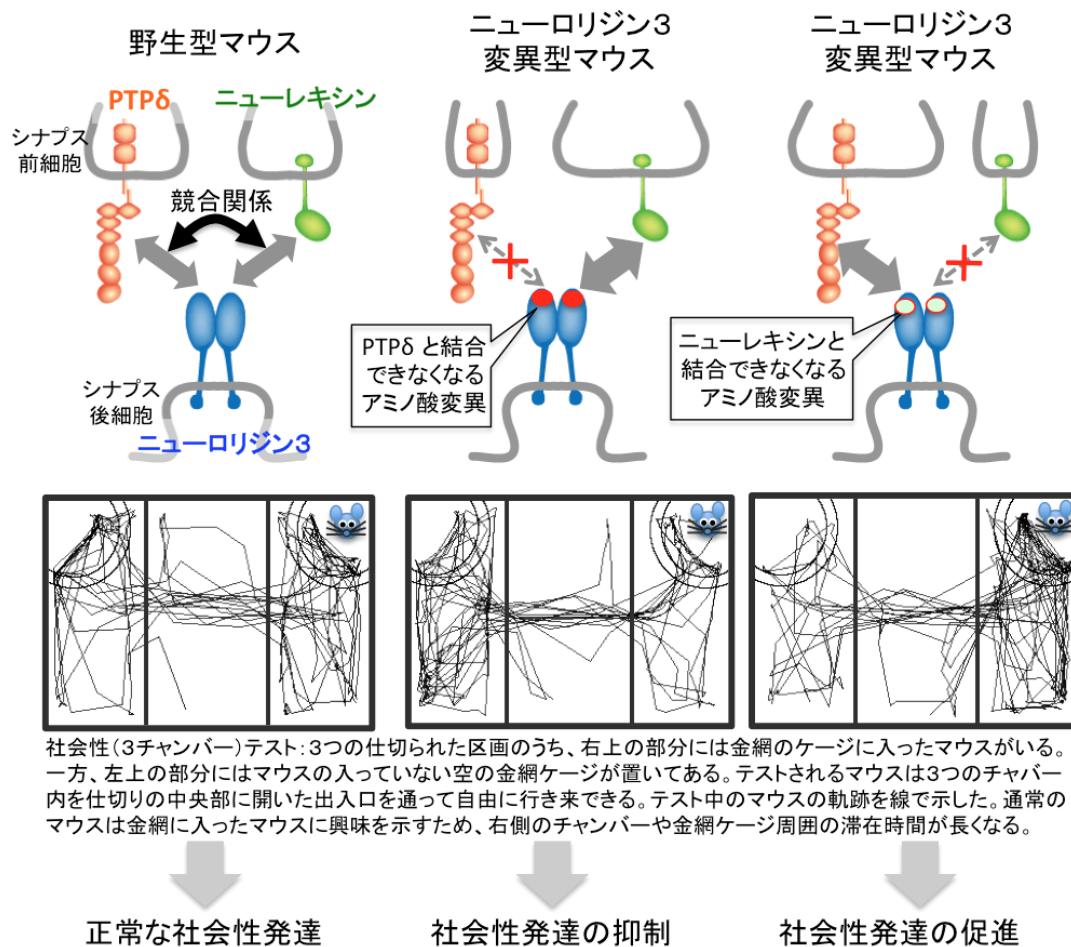


図2. ニューロリジン3による社会性発達の調節機構

シナプス後細胞に発現するニューロリジン3はシナプス前細胞に発現する PTP6 あるいはニューレキシンと結合してシナプスを形成させます。PTP6 とニューレキシンはニューロリジン3の同じ場所に結合するため、お互いに競争関係になっています(左)。社会性テストにおいて、野生型マウスは空のケージよりもマウスの入ったケージに興味を示すため、マウス入りケージ周囲の滞在時間が空ケージ周囲の滞在時間よりも長くなります。ニューロリジン3に変異を導入して PTP6 と結合できなくしたマウスは、ケージ内のマウスに興味を示さず、空ケージとマウス入りケージの周囲の滞在時間に有意な差はなくなりました。これは社会性行動が減少したことを示しています(中央)。一方、ニューロリジン3に変異を導入してニューレキシンと結合できなくしたマウスは、マウスの入ったケージの周囲に長時間滞在し、社会性行動が増加することがわかりました(右)。このことから、ニューロリジン3が PTP6 とニューレキシンのそれぞれを介してバランスよくシナプスを作ることが社会性の発達に重要であることがわかりました。