

神経ネットワークの可塑性を支える RNA の機能に即した化学修飾

ポイント

1. マウス前脳領域のシナプス^{註1)}を対象に、m6A (RNA へのメチル化の一種) 修飾を受けた mRNA の存在を網羅的に調べ、シナプス形成にかかわる mRNA の多くが m6A 修飾を受ける様子を明らかにした。
2. m6A 修飾を読み取るタンパク質の機能を阻害するとスパイン^{註2)}の形に異常が起き、シナプス伝達効率が低下することを明らかにした。スパインの異常な形状は知的障害を持つヒトの神経細胞での状況と類似していた。さらに m6A 修飾された mRNA には、ヒトで知的障害との関連が知られている遺伝子が多数含まれていた。
3. m6A 修飾が神経細胞の活性に応答して変化することで、mRNA の分解されやすさなどが変化しシナプスの機能多様性と神経ネットワークの柔軟性が向上していると考えられる。RNA の化学修飾の研究を通じて「学習」の学術的理解につながる事が期待できる。

京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) の王丹 (おう・たん) 特定拠点准教授らのグループは、マウスの脳内に含まれる神経細胞のシナプスと呼ばれる末端部分に局在する m6A 修飾された mRNA を網羅的に調べることに成功し、その多くが細胞接着や、神経シグナル伝達に関わるタンパク質を作り出すものであり、さらには、知的障害などの神経疾患に関わる遺伝子であることを見出しました。また、神経細胞のみならず、神経細胞を取り巻くグリア細胞で働く遺伝子もシナプス形成に重要であることを示しました。mRNA は DNA と比べ分解されやすく、刺激によって素早くシナプス形成を制御するなど、m6A 修飾された mRNA が神経ネットワークの柔軟な可塑性に役立つことがわかりました。この成果により、シナプスにおける m6A 修飾された mRNA が知的障害などの神経疾患に対する創薬のターゲットとして、同時に、学習など外界からの刺激に対して、神経細胞が柔軟にその繋がり方を変化させる方法の分子的基盤を探索する研究への展開が期待されます。

本成果は、米国時間6月27日 (日本時間28日) に米科学誌『Nature Neuroscience』に掲載されました。

1. 背景

私たちの脳を構成する神経細胞のシナプスは、生後数を増やし、思春期前にピークを迎えます。シナプスは常に作られたり壊されたりする可塑性を持ち、この柔軟性が、学習による記憶の定着などに欠かせません。これまで、シナプスの可塑性に関わるタンパク質については、数多く同定されてきましたが、どのようにシナプスの機能や構造が調節されているかは明らかになっていませんでした。今回、研究グループが注目した m6A は、mRNA を構成するアデニンにメチル基が付加したものです。m6A は、哺乳類細胞の mRNA に対する修飾の中でも最も多く見られるものとして知られています。m6A 修飾は細胞内の RNA 代謝を調節することが知られていますが、シナプスにおける役割については明らかになっていませんでした。

2. 研究内容と成果

研究グループは、微量の mRNA においても m6A メチル化修飾を定量的に検知する方法を開発した上で、健康なマウスの前脳の神経細胞のシナプスでの mRNA が m6A 修飾されている部位を探索し、2291 の遺伝子の中から 4469 の部位を見つけ、シナプ스에局所的に存在する m6A 修飾された mRNA を「シナプス m6A トランスクリプトーム」(SME) と名付けました(図 1)。SME には、知的障害や小頭症に関わる遺伝子が多く見られることが明らかとなりました。

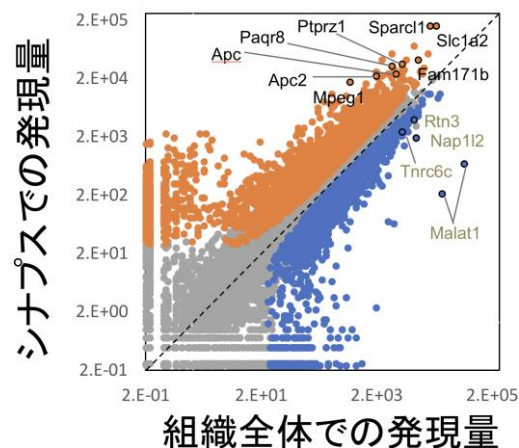


図 1) マウス前脳の組織全体とシナプスにおける m6A メチル化された mRNA がコードする遺伝子

オレンジ：シナプスでよりメチル化修飾が多くみられる遺伝子 青：組織全体でメチル化修飾がより多くみられる遺伝子

mRNA の m6A 修飾が多い遺伝子は、神経細胞とそれを取り巻くグリア細胞との間のシナプス形成と機能調整に関わるもの、少ない遺伝子は細胞代謝に関わるものなど、メチル化の程度により、発現するタンパク質の機能が変化することが見えてきました。さらに海馬の神経細胞で、m6A

修飾を読み取る遺伝子の発現を抑えると、スパイン^{※2}が成熟しなくなることによりシナプスの機能不全を引き起こし、神経細胞の興奮の強度が低下しました。これらの結果から、シナプスの mRNA における m6A 修飾がシナプスの機能に大きな影響を与えることが明らかになりました。

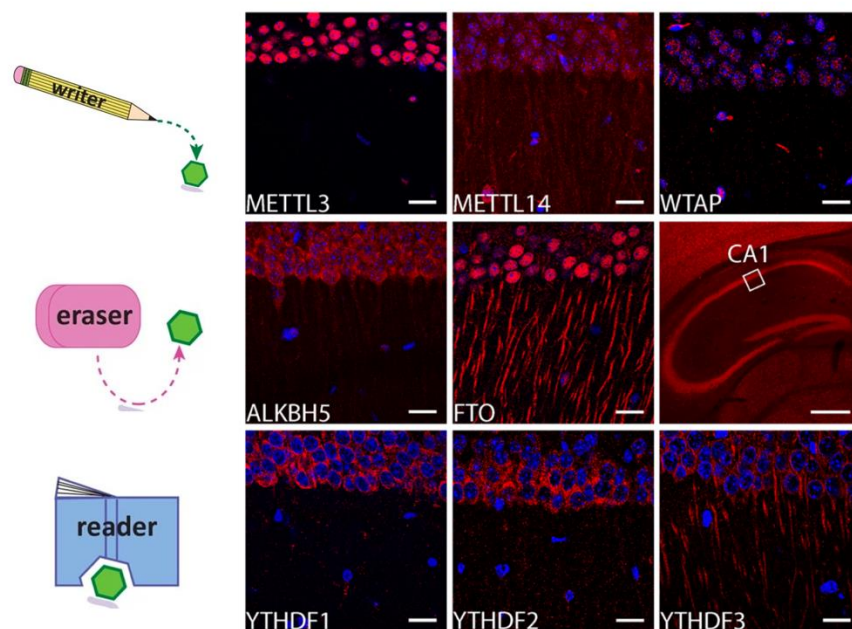


図2) マウス生体内では、m6A が制御するタンパク質は海馬神経細胞の樹状突起に存在する。

上段：m6A 修飾をほどこすタンパク質 中段：m6A 修飾をはずすタンパク質 下段：m6A 修飾を感知するタンパク質

3. 今後の展開

シナプスにおける mRNA の m6A 修飾が、シナプス機能に影響を与え、シナプスの柔軟性に寄与していることが明らかになりました。今後、学習における RNA 化学修飾の変化パターンや神経ネットワークに変化を起こす分子基盤に関する研究が発展することが期待されます。また、神経細胞を取り巻くグリア細胞まで視野に入れて、m6A 修飾を受けた mRNA をスクリーニングすることで、神経疾患の創薬につながることを期待できます。

4. 用語解説

※1 シナプス

神経細胞と神経細胞の間に形成される接合部位のこと。シナプスを介して、神経の興奮が伝わる。

※2 スパイン

神経細胞の樹状突起から突き出す区画のこと。成熟したスパインはキノコのような形をしており、その形態やタンパク質組成の変化は、学習記憶などに重要な役割を果たす。

5. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記支援のもと実施されました。

日本学術振興会科学研究費補助金 (17H03546, 26702038, 26115515)

ヒロセ国際奨学金財団研究助成 (2016-2017)

アステラス病態代謝研究会助成金 (2017年度)

6. 論文タイトル・著者

“Synaptic N⁶-methyladenosine (m⁶A) epitranscriptome reveals functional partitioning of localized transcripts”

(シナプスのN6メチルアデノシンに関するエピトランスクリプトームにより局在したmRNAに関する機能的なパターンが明らかに)

著者：Daria Merkurjev, Wan-Ting Hong, Kei Iida, Ikumi Oomoto, Belinda J. Goldie, Hitoshi Yamaguti, Takayuki Ohara, Shin-ya Kawaguchi, Tomoo Hirano, Kelsey C. Martin, Matteo Pellegrini & Dan Ohtan Wang

Nature Neuroscience

<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0173-6>