



飯島 崇利

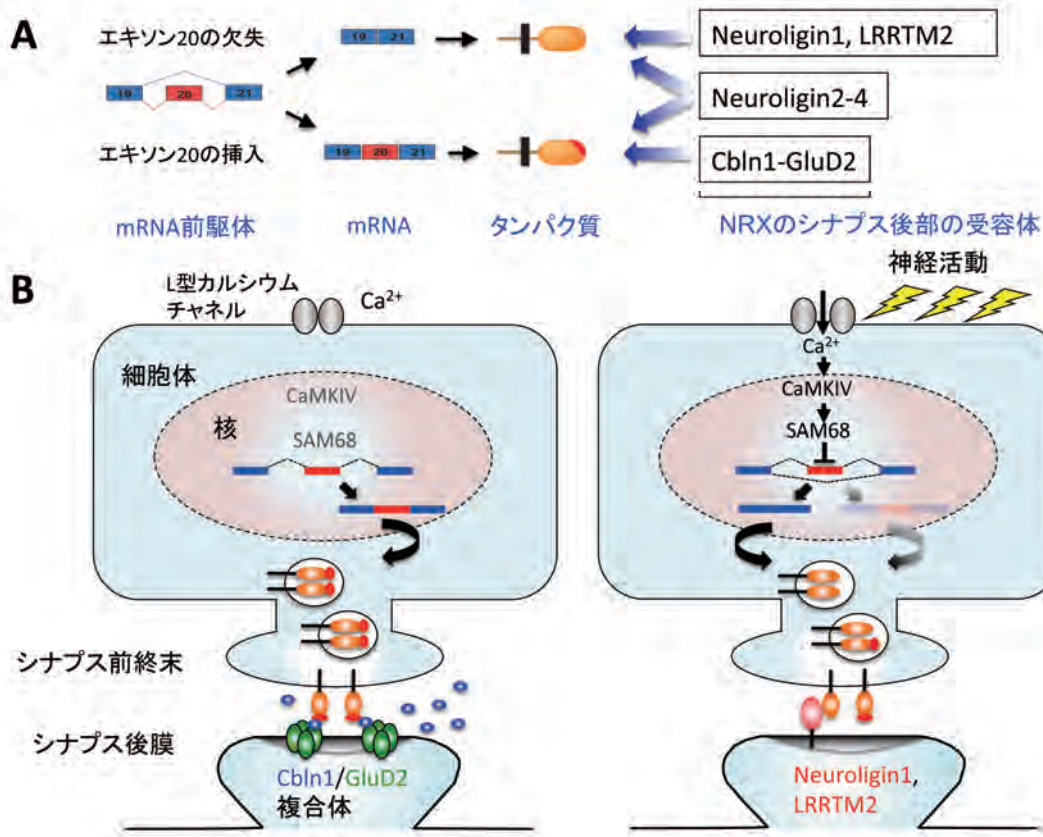
21世紀COEプログラムPD →
GCOE PD →
スイス バーゼル大学バイオセンター 神経生物学部門 博士研究員

神経細胞における選択的スプライシングの制御機構

私たちの脳は1000億個もの神経細胞から成り、発達過程において遺伝的プログラムに基づいて複雑且つ精密なネットワークを構築し、成熟後も学習経験などの後天的要素によりダイナミックに再構成されます。神経ネットワークの構築の仕組みは、神経細胞のつなぎ目でありネットワーク構成の鍵であるシナプスの結合の特異性にあるといえます。これは多様な接着性因子を介した特異的な細胞間認識によっておこるとされていますが、ヒトのなかで3万個にも満たない遺伝子が、成熟脳では100兆から500兆個に達するといわれるシナプスをどのようにコントロールし、神経ネットワークの複雑さや精密さを生み出しているのかは多くが謎です。

選択的スプライシングは限られた遺伝子数の中で分子の多様性を生み出すための非常に重要な仕組みです。最近では選択的スプライシングにより生み出されるシナプス接着因子などの多様性がシナプス結合の特異性に寄与していることが示唆されてきました。現在私は神経系で選択的スプライシングがどのように制御され、さらにそこから生み出される分子の多様性がどのように神経ネットワークの構築に寄与しているのかを検討しています。

最近の研究ではNeurexin (NRX) と呼ばれるシナプス形成因子の選択的スプライシングに着目しました。NRXはシナプス前終末に局在し、Cbln1-GluD2複合体、Neurologinファミリー、LRRTM2などのシナプス後部膜に存在する受容体との相互作用を介してシナプス形成を誘導することが知られています。NRXには複数種の受容体が存在し、どの受容体に結合するかはNeurexin遺伝子 (NRXN) のエキソン20の選択的スプライシングによって制御されます(図A)。私たちは、エキソン20の選択的スプライシングが神経活動によって制御されること、さらにこのスプライシング変化は、SAM68と呼ばれるRNA結合タンパク質によって制御されていることを発見しました (Iijima et al., Cell 143 1601-11, 2011)。神経活動によってSAM68はカルシウム依存性カルモジュリンキナーゼ(CaMKIV)を介して活性化され、NRXNのエキソン20のmRNAへの挿入を抑制していることが分かりました(図B)。神経系では大半の分子が選択的スプライシングを受けること、精神・神経疾患の患者に多くのスプライシング異常が見られることから、複雑な神経ネットワークの構築の解明のみならず、自閉症や統合失調症をはじめとした病気の理解に繋がることが期待されます。



代表論文

1. Takatoshi Iijima, Karen Wu, Harald Witte, Yoko Hanno-Iijima, Timo Glatter, Stephane Richard, Peter Scheiffele. SAM68 regulates neuronal activity-dependent alternative splicing of Neurexin-1. *Cell* 147: 1601-1615 (2011) (Featured as a "Must Read" paper on Faculty of 1000 Biology)

21世紀COE/グローバルCOEに参加して

博士課程修了後の2004年から2009年まで21世紀COE/GCOEに特任助教として参加しました。この5年間は私の人生のなかで苦い部分もありました。研究を続けることが自分にとって幸福なのか、他の生き方を考えるべきではないのか、人生の岐路に立たされて毎日のように自問自答していたことを思い出します。その後一大決心をして3年半前に日本を離れ、ゼロからの厳しいスタートでしたが、幸運にも日本で得た知識や経験が十二分に生きて海外でプロジェクトを軌道にのせることができました。ようやく自問自答に終止符を打つことができた時、日本での5年間で決して無駄ではなかったとはっきり思えるようになりました。最後に、21世紀COE/GCOEメンバーとして研究の機会を頂けたことを心より感謝します。