

## 神経細胞の軸索の根元にある構造の機能と破綻



医療と技術

吉村 武\*, 片山 泰一\*\*

Axon initial segments in neurons: structure, function, and disease.

Key Words : Axon initial segment, Neuron, Brain, Cytoskeleton

### はじめに

神経軸索の根元は軸索起始部と呼ばれ、構造的にも機能的にも高度に特殊化された区画である(図1)<sup>1)</sup>。神経細胞は複数の樹状突起で情報を受け取り、軸索起始部において活動電位を発生させて情報を出力する。さらに、軸索起始部は軸索と細胞体/樹状突起の架け橋であり、軸索に必要なものだけを通過させ不要なものを遮断する門番としての機能を持つ。軸索起始部ではアンキリンGや $\beta$ IV-スペクトリンなどの軸索起始部に特有な細胞骨格が電位依存性ナトリウムチャンネルなどのイオンチャンネルなどと結合し、それらを軸索起始部に集積させている。これらの軸索起始部を形作る蛋白質の異常は自閉スペクトラム症や知的発達症、てんかんなどの精神・神経疾患を引き起こすことが報告されている<sup>2)</sup>。これまでの研究から、どのような分子複合体が軸索起始部を形成しているかはよく知られているが、どのような分子

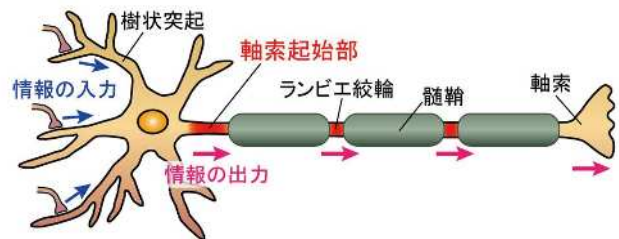


図1 神経細胞における軸索起始部  
情報の出力装置である神経軸索の根元は軸索起始部と呼ばれ、軸索と細胞体/樹状突起の架け橋となっている高度に特殊化された区画である。軸索起始部は活動電位発生と神経極性維持という主に2つの機能を担う。

メカニズムで軸索起始部が形成されるのかについての知見は乏しい。本稿では軸索起始部について概説した後に、軸索起始部に特有な細胞骨格を制御する分子メカニズムについて考察したい。

### 軸索起始部の構造

細胞骨格は細胞の構造を内部から補強する役割だけでなく、細胞の形態形成、分裂、運動、極性、小胞輸送など様々な細胞内の機能を果たす。神経細胞の軸索においてよく知られている細胞骨格は微小管であり、様々な分子がその上をモーター分子によって輸送されている。最近、軸索の膜直下全域には規則的に並んだはしごの様な格子状細胞骨格が構築されていることが超高解像度顕微鏡を用いた観察から新たに発見された<sup>3)</sup>。この構造は樹状突起には存在せず、軸索に特異的な構造である。軸索の膜直下細胞骨格において、軸索起始部とそれ以外の遠位部領域では構成成分が異なっており、軸索起始部では $\beta$ IV-スペクトリンと $\alpha$ II-スペクトリン、アンキリンGによって作られ、それ以外の軸索領域では $\beta$ II-スペクトリンと $\alpha$ II-スペクトリン、アンキリンBによって構築されている<sup>1,2)</sup>。軸索起始部において、 $\beta$ IV-スペクトリンと $\alpha$ II-スペクトリンは四量体を



\* Takeshi YOSHIMURA

1977年3月生  
名古屋大学大学院 医学系研究科 細胞情報医学専攻博士課程 (2005年)  
現在、大阪大学大学院 連合小児発達学  
研究科 分子生物遺伝学 講師  
博士(医学) 神経化学  
TEL: 06-6879-3313  
FAX: 06-6879-3313  
E-mail: tyoshimu@ugscd.osaka-u.ac.jp



\*\* Taiichi KATAYAMA

1964年7月生  
京都薬科大学 薬学研究科 修士課程修了 (1990年)  
現在、大阪大学大学院 連合小児発達学  
研究科 分子生物遺伝学 教授  
博士(医学)  
TEL: 06-6879-3313  
FAX: 06-6879-3313  
E-mail: katayama@ugscd.osaka-u.ac.jp

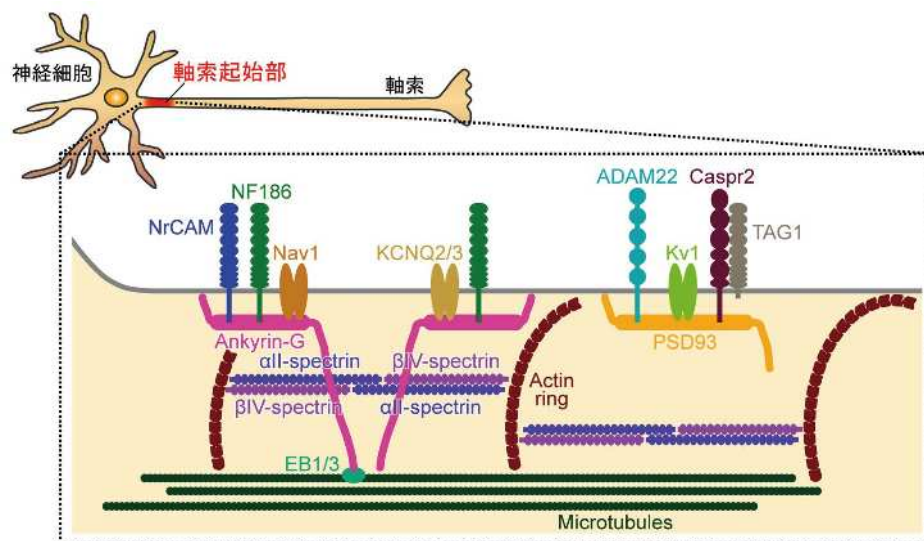


図2 軸索起始部の構造

軸索起始部において、アンキリン G (ankyrin-G) は電位依存性ナトリウムチャンネル (Nav1) や neurofascin-186 (NF186) などの膜蛋白質と結合し、それらを軸索起始部に集積させている。アンキリン G は  $\beta$  IV-スペクトリン (spectrin) と結合し、 $\beta$  IV-スペクトリンは  $\alpha$  II-スペクトリンと四量体を形成している。スペクトリン四量体はアクチンリング (actin ring) と結合して周期的膜裏打ち骨格を形成している。

形成しており、アクチンリングを架橋している (図 2)。この構造は掃除機の蛇腹ホースのように柔軟性と強度を持たせるために軸索にとって必須だと考えられる。

軸索起始部は電位依存性ナトリウムチャンネル (Nav1) やカリウムチャンネル (KCNQ2/3) などが高密度で分布することにより活動電位の発生部位として働く。アンキリン G は足場蛋白質として Nav1 や KCNQ2/3 だけでなく膜蛋白質 NF186 や NrCAM と結合し、これらを軸索起始部に集積させている。アンキリン G は  $\beta$  IV-スペクトリンと結合し、スペクトリン四量体と共に軸索起始部の骨格構造を形成する。また、アンキリン G は EB1/3 を介して微小管 (microtubules) と繋がっている。

軸索起始部には分布に偏りのある分子があり、近位部と遠位部は構造が一様ではない。遠位部には電位依存性カリウムチャンネル (Kv1) や膜蛋白質の ADAM22、Caspr2、TAG1、足場蛋白質 PSD93 などが局在している。また、電位依存性ナトリウムチャンネル (Nav1) のサブタイプである Nav1.2 は近位部に、Nav1.6 は遠位部に局在する。

我々は、選択的スプライシングによって生じる  $\beta$  IV-スペクトリンのスプライスパリアントのマウス脳発達期における発現パターンを詳細に調べた。その結果、アクチン結合領域を持たない短い  $\beta$  IV-

スペクトリン変異体 ( $\beta$  IV-スペクトリン  $\Sigma$  6) が脳の発達に伴って劇的に増加し、それが軸索起始部の構造を複雑にしていることを見出した<sup>4)</sup>。この変異体の役割は分かっておらず、更なる研究が必要である。

軸索起始部に局在する蛋白質をコードする遺伝子の変異は様々な精神・神経疾患を引き起こすことが報告されている<sup>2)</sup>。アンキリン G (ANK3) の遺伝子変異により自閉スペクトラム症や知的発達症、てんかんなどが引き起こされる。 $\beta$  IV-スペクトリン (SPTBN4) の遺伝子変異は重度知的発達症や先天性筋緊張低下、末梢神経障害などを引き起こす<sup>5)</sup>。 $\alpha$  II-スペクトリン (SPTAN1) の遺伝子の変異はウエスト症候群を引き起こす。ウエスト症候群は既知の小児難治てんかんの中では最も患者が多く、精神運動発達の退行を伴う指定難病である。また、電位依存性イオンチャンネルの Nav1 や KCNQ2/3 の遺伝子変異はてんかんと関連がある。このように、神経細胞が正常に機能するためには軸索起始部の膜裏打ち細胞骨格が正しく形成されることが必須であり、この構造の破綻は様々な精神・神経疾患を引き起こす。しかしながら、軸索起始部の構造がどのように形成されるのか、その分子メカニズムは殆ど理解されていない。

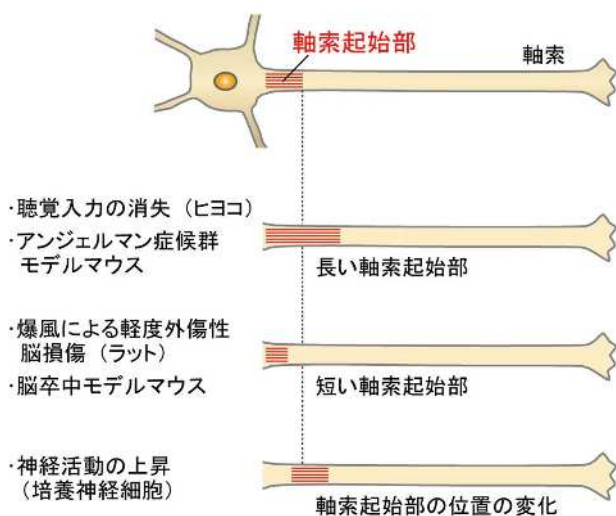


図3 軸索起始部の可塑性  
軸索起始部は神経活動に応じて長さや位置が変化する。これは軸索起始部が可塑的能力を持つことを示している。また、アンジェルマン症候群モデルマウスや脳卒中モデルマウスなどにおいて軸索起始部の長さは変化している。

### 軸索起始部の可塑性

可塑性とは、物質が外力を受けるとそれに反応して変形し、力を取り去ってもその形状が保持される性質である。神経系の構造や機能は遺伝情報によって全てが決定されているわけではなく、様々な内的・外的環境によって常に変化し、それを保持する。この現象は神経可塑性と呼ばれ、脳の学習や記憶、発達に大きな役割を果たしている。1969年に Raisman 博士が神経可塑性という概念を確立した<sup>6)</sup>。この報告以降、約半世紀にわたってシナプスにおける可塑性の研究は多くの研究者達によって進められ、現在もその勢いは衰えるどころか増している。

2010年に、聴神経入力を消失させたヒヨコにおいて、聴神経から直接入力を受ける脳の聴覚神経核の神経細胞では軸索起始部の長さが数日で伸長することが報告された(図3)<sup>7)</sup>。軸索起始部は活動電位発生の場合であり、軸索起始部が伸長した神経細胞では神経活動が生じやすくなっていた。この報告は、軸索起始部が神経活性に依存して長さが変化する、つまり可塑的能力を持つことを世界で初めて示したものであった。また、培養海馬神経細胞において、神経活動を上昇させると軸索起始部の位置が移動する<sup>8)</sup>。これらの新しい神経可塑性の発表後、様々な疾患モデル動物において軸索起始部の長さが変化していると報告された<sup>1)</sup>。指定難病に認定されている

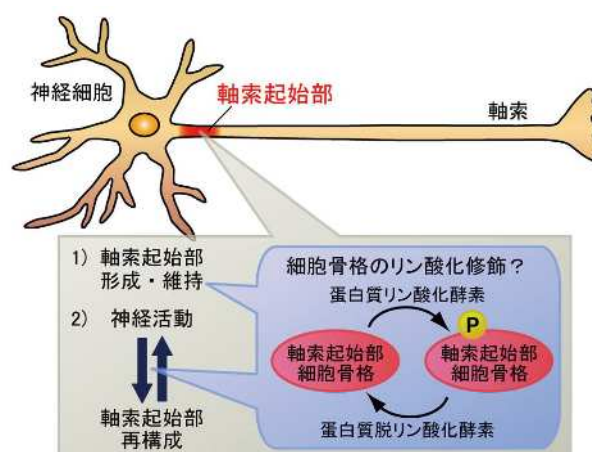


図4 軸索起始部における細胞骨格の制御メカニズム  
軸索起始部形成時および神経活動により軸索起始部の長さが変化する際には、軸索起始部に特有な細胞骨格が厳密に制御されていると考えられる。我々は、蛋白質のリン酸化に着目し、軸索起始部特有の細胞骨格の制御メカニズムの解明に取り組んでいる。

重度知的発達症やてんかんを特徴とするアンジェルマン症候群のモデルマウスの脳では軸索起始部が伸長しており、反対に、脳卒中モデルマウスや爆風にさらされたラット(軽度外傷性脳損傷モデル)の脳では軸索起始部は短くなる。日本において爆風による軽度外傷性脳損傷(爆風損傷)は聞き慣れない言葉かもしれないが、これは爆発物や偶発的な爆発事故によって受ける傷害である。戦地から帰還した兵士にみられる症状で、爆風の衝撃で頭部に外傷が見られなくても脳に損傷を受けており記憶障害などを来す症例であり、特にアメリカ合衆国を中心に深刻な社会問題となっている。どのような分子メカニズムで軸索起始部の長さが変化するのかについては未だ理解されていない。軸索起始部の研究はこれらの病態解明に貢献するものと期待される。

### 軸索起始部における細胞骨格の制御メカニズム

細胞骨格は静的な構造物ではなくダイナミックに動く構造である。神経活動依存的に軸索起始部の長さが変化する際には、細胞骨格が再構成される必要がある。軸索起始部の長さが伸長する時に働く細胞骨格制御メカニズムは、軸索起始部が最初に形成される時に働く分子メカニズムと似ていると予想される(図4)。細胞骨格の制御は細胞における基本的な作法であるため、様々な状況において共通の仕組みを利用している可能性が極めて高い。

細胞骨格の制御には多くのリン酸化シグナルが関



与していることが知られている。可逆的なリン酸化・脱リン酸化により蛋白質は機能が制御されている。我々は培養海馬神経細胞を用いたリン酸化プロテオミクス解析を行い、軸索起始部の細胞骨格がリン酸化修飾されていることを見出した（投稿準備中）。しかしながら、リン酸化プロテオミクス解析では、どの蛋白質リン酸化酵素によりリン酸化されるのかは分からない。そこで、我々は蛋白質リン酸化酵素のスクリーニングも行い、いくつかの蛋白質リン酸化酵素を同定している。軸索起始部において、蛋白質リン酸化酵素は特有の細胞骨格をリン酸化することでそれを制御し、軸索起始部の膜裏打ち構造の構築に重要な役割を果たしているのではないだろうか。

### おわりに

脳は経験や加齢、病気などにより絶えず構造的、機能的に変化する。この神経可塑性という現象において、シナプスだけでなく軸索起始部も可塑性を持つことが明らかになりつつある。軸索起始部は神経信号の発生源であり、言わば神経活動の司令塔である。蛋白質リン酸化酵素は様々な疾患に関与することが知られており、既に治療薬の標的となっている。しかし、神経細胞における軸索起始部の構造制御に関わる蛋白質リン酸化酵素は見つかっておらず、それを標的とした治療薬もない。軸索起始部の細胞骨格を制御する蛋白質リン酸化酵素が解明されれば、神経活動の基本原理の理解を深めるだけでなく、軸索起始部の構造破綻による様々な精神・神経疾患の治療薬開発の新たな突破口になる可能性がある。

本稿で紹介した研究成果は、JSPS 科研費および大阪難病研究財団の助成により行われたものである。また、Matt Rasband 博士（バイラー医科大学、TX、USA）をはじめとする共同研究者の方々に深く感謝申し上げる。

### 参考文献

- 1) Yoshimura T, Rasband MN. (2014) Axon initial segments: diverse and dynamic neuronal compartments. *Curr Opin Neurobiol.* 27, 96-102.
- 2) Huang CY, Rasband MN. (2018) Axon initial segments: structure, function, and disease. *Ann NY Acad Sci.* 1420, 46-61.
- 3) Xu K, Zhong G, Zhuang X. (2013) Actin, spectrin, and associated proteins form a periodic cytoskeletal structure in axons. *Science* 339, 452-456.
- 4) Yoshimura T, Stevens SR, Leterrier C, Stankewich MC, Rasband MN. (2017) Developmental Changes in Expression of  $\beta$ IV Spectrin Splice Variants at Axon Initial Segments and Nodes of Ranvier. *Front Cell Neurosci.* 10, 304.
- 5) Wang CC, Ortiz-González XR, Yum SW, Gill SM, White A, Kelter E, Seaver LH, Lee S, Wiley G, Gaffney PM, Wierenga KJ, Rasband MN. (2018)  $\beta$ IV Spectrinopathies Cause Profound Intellectual Disability, Congenital Hypotonia, and Motor Axonal Neuropathy. *Am J Hum Genet.* 102, 1158-1168.
- 6) Raisman G. (1969) Neuronal plasticity in the septal nuclei of the adult rat. *Brain Res.* 14, 25-48.
- 7) Kuba H, Oichi Y, Ohmori H. (2010) Presynaptic activity regulates  $\text{Na}^+$  channel distribution at the axon initial segment. *Nature* 465, 1075-1078.
- 8) Grubb MS, Burrone J. (2010) Activity-dependent relocation of the axon initial segment fine-tunes neuronal excitability. *Nature* 465, 1070-1074.

