

細胞膜内の情報伝達にかかわる領域を 光で操作することに成功

特殊な脂質環境が神経細胞の成長に必須であることを証明

(2002年12月23日、文部科学省においてプレスリリース)

当研究所は、情報伝達に重要な働きをする細胞膜内の特殊領域(脂質マイクロドメイン)をレーザー光で操作することに成功し、神経細胞の成長に脂質マイクロドメインが重要であることを証明した。理研脳科学総合研究センター神経変性疾患修復機構研究チームの上口裕之チームリーダー、中井陽子研究員による研究成果。研究チームでは、レーザー光照射によりフリーラジカル^{※1}を発生する蛍光分子を脂質マイクロドメインに付着させ、レーザー光を短時間照射することで、照射部分の脂質マイクロドメインを不活性化することに成功した。さらに本技術を用いて、神経軸索突起^{※2}の先端部(成長円錐^{※3})に存在する脂質マイクロドメインが、軸索突起の伸長に必須であることを証明するとともに、成長円錐内での機能局在も明らかにした。今回開発した技術は、細胞膜内の微小環境により制御される情報伝達にかかわる場所を、選択的に解析することを可能にするものである。また、脂質マイクロドメインは、個体発生や免疫システム、アルツハイマー病や後天性免疫不全症候群など多彩な生理的病理的現象に関与しており、さまざまな分野への貢献が期待される。

● 生体の細胞膜を構成する脂質とタンパク質は、細胞膜上に均一に分布するのではなく、特定の分子同士が集合あるいは分散した不均一な局在を示す。このような細胞膜微小領域は、主としてコレステロールとスフィンゴ糖脂質から構成される数十から数百nmの大きさで、脂質マイクロドメインと呼ばれている。この領域は、秒から分単位で離散・再構築を繰り返し、そこには多

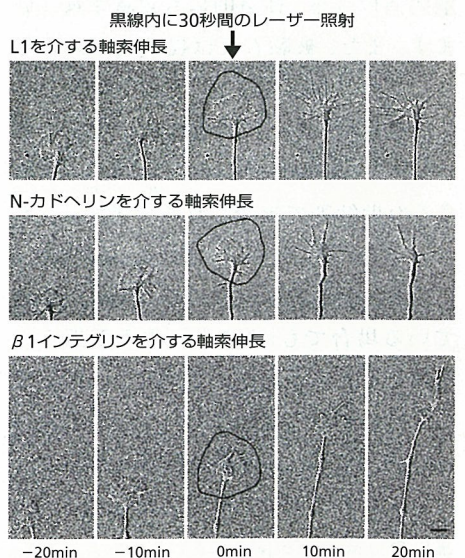
くの重要な情報伝達分子が会合しており、細胞内情報伝達のプラットフォームと考えられている。

● 研究チームでは、顕微鏡下でレーザーを照射し、照射野内の特定分子の機能を無くす(顕微鏡下レーザー分子機能不活性化)技術を応用。脂質マイクロドメインにのみ存在するスフィンゴ糖脂質を特異的に認識する物質に、蛍光色素(FITC)を付加した化合物を作製した。FITCは、480nm近傍の波長の光が照射されると、フリーラジカルを発生する性質がある。よって顕微鏡下で同波長のレーザー光を細胞の一部の領域に照射し、FITCからのフリーラジカル発生を誘起することにより、照射部近傍の分子を破壊することができる。FITCから発生したフリーラジカルの到達距離は、4nm未満と極めて微小な範囲に限られており、その影響はほぼ脂質マイクロドメイン内のみにとどまる。

● この新たに開発した方法を用いて、神経軸索突起の成長過程における脂質マイクロドメインの関与を解析した。発生・再生過程の神経軸索突起の先端部(成長円錐)の細胞膜上には、その周囲環境との接着を媒介する分子が発現している。これら接着分子は、外界からの刺激に応じて神経細胞内へ情報を伝達することにより、軸索突起の伸長を制御する。軸索伸長を促進する代表的な接着分子(L1、N-カドヘリン、 β 1インテグリン)を解析した結果、L1とN-カドヘリンは脂質マイクロドメイン内外両方に存在するが、 β 1インテグリンは脂質マイクロドメイン外にのみ存在することが明らかになった。成長円錐の脂質マイクロドメイン

を不活性化すると、L1とN-カドヘリンを介した軸索伸長は停止したが、 β 1インテグリンを介した軸索伸長は影響を受けなかった。また成長円錐を細分化して解析したところ、成長円錐の先端縁近傍に存在する脂質マイクロドメインがL1とN-カドヘリンを介した軸索伸長に必須であり、成長円錐中心部の脂質マイクロドメインは軸索伸長には関与しないことが明らかになった。

● 今回、脂質マイクロドメインの機能を急速かつ部位選択的に操作できる画期的な方法を確立し、神経成長過程における脂質マイクロドメインの重要性とその機能局在を解明したことは、情報伝達メカニズム解明に重要な知見を与えるものである。さらに、脂質マイクロドメインが関与するさまざまな疾患の病態解明や治療法開発への貢献も期待される。本研究成果は、米国の学術専門誌『The Journal of Cell Biology』(12月23日号)に掲載された。



神経細胞体から伸長した軸索突起の形態
成長円錐の脂質マイクロドメインを破壊すると、L1とN-カドヘリンを介した軸索伸長が停止する。

※1:フリーラジカル

不対電子を持つ不安定な化学種で、反応した他の分子の構造に影響を及ぼす。

※2:神経軸索突起

神経細胞から伸びる細長い突起で、電気的情報を遠隔部位に存在する他の神経細胞や筋肉細胞などに伝える。複雑かつ精巧に張り巡らされた神経軸索突起のネットワークが、脳神経系の働きの中心的役割を担っている。

※3:成長円錐

神経発生・再生過程において、伸長している軸索突起の先端部に形成される手のひらの形をした領域。

監修:脳科学総合研究センター

神経変性疾患修復機構研究チーム

チームリーダー 上口裕之