

Press Release

2024年9月18日

京都大学アイセムス（高等研究院 物質-細胞統合システム拠点）

細胞の中で核が輸送される機構の解明 脳皮質の発生に重要

- ・細胞核は微小管レールを一方通行するという定説に反し、両方向へ輸送されることの発見
- ・一方方向に動くのは核ではなく、核と結合する微小管レールであることの発見
- ・核膜の分子 Nesprin-2 と2種の微小管モーター分子による輸送メカニズムを同定し、その機能が脳発生に不可欠であることの証明

京都大学アイセムス（高等研究院 物質-細胞統合システム拠点:WPI-iCeMS）の見學美根子教授、ジョウチュウイン学術振興会特別研究員・生命科学研究所大学院生、呉攸博士（研究当時研究員）、藤原敬宏特定准教授、石舘文善客員教授らの研究グループは、Nesprin-2 という分子により、脳皮質ニューロン内で核が輸送される機構を明らかにしました。この成果は8月8日に Journal of Cell Biology 誌にオンライン公開され、11月号に掲載されます。

<概要>

我々ヒトの脳は千億近いニューロン（神経細胞）が整然と並んだ皮質という層構造を形成し、正確で効率の良い神経回路を作ります。皮質形成には、分裂層で誕生したニューロンが順序よく移動して正しく配置することが不可欠で、このときニューロン内の核が微小管^{*1}上を輸送されることがわかっています。微小管は細胞内の物流を支えるレールで、+（プラス）端と-（マイナス）端があり、それぞれの方向へ動く2種のモータータンパク質^{*2}が分子や細胞内小器官などの大小あらゆる積荷を輸送します。しかしこれらの反対方向へ動くモーターがどのように協調して積荷を細胞内の正確な場所に届けるのか、まだよく分かっていません。ニューロンの核は、微小管-端に動くモーターと結合して一方方向へ動くと考えられてきましたが、そのメカニズムは不明でした。

今回、ジョウ研究員らは核とモーターを繋ぐ分子 Nesprin-2 を同定し、核輸送のメカニズムを明らかにしました。核膜分子 Nesprin-2 を欠損させたマウスではニューロンの核輸送が停滞し、脳皮質が正常に形成されないことを見出しました。これまで、核は-端モーターのみと結合して一方方向へ動くと考えられてきましたが、Nesprin-2 は-端モーターと+端モーターに結合して微小管上を両方向に動くことがわかりました。このとき2種のモーターは綱引きするように競い合うのではなく、単独で結合した時よりも積荷を動かす能力が高まって長い時間微小管上を往復し続けることがわかり、Nesprin-2 が両方向モーターを協調させ、活性を高め合う効果を持つことが明らかになりました。しかし、これでは核は行きつ戻りつを繰り返して決まった方向へ輸送されないはずですが、なぜ細胞内で核が前進できるのか、さらに調べた結果、ニューロンではレールとして固定されていると思われていた微小管自体が、核を乗せたまま前進していることを見出しました。

ニューロンの核輸送の異常は重篤な脳奇形のほか統合失調症との関連も指摘されています。微小管輸送の異常はその他多くの疾患の原因となりますが、本研究成果はそれらの疾患の病態の理解と治療法の開発に繋がります。また、微小管輸送を制御するナノロボットの開発など、様々な分野に発展する可能性を秘めています。

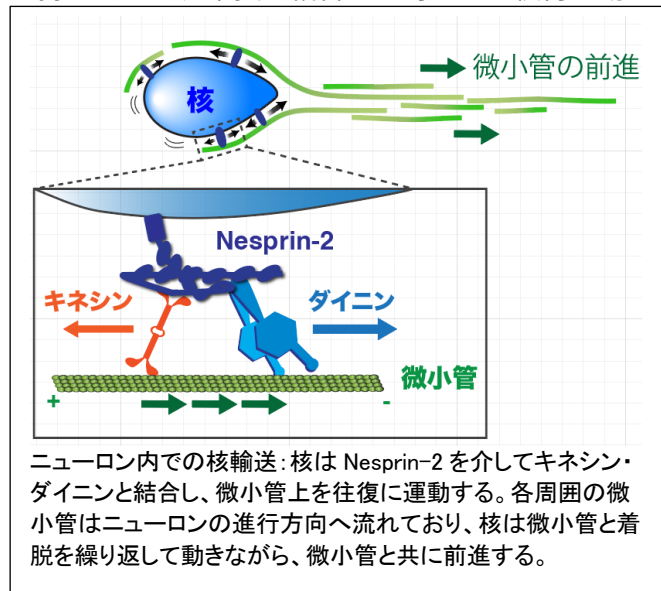
1. 背景

ヒトの脳には千億近くのニューロンが存在し、精緻な神経回路を形成しています。脳の発生中に分裂層に集積している幹細胞から誕生したニューロンは、順番に移動して秩序正しく配置し、皮質を構築します。このとき細胞の核も細胞骨格である微小管をレールとして移動方向へ運ばれていきます。1型滑脳症という重篤な脳奇形を伴う病気は、核の微小管輸送の異常によることが知られています。

微小管輸送は細胞内の最も重要な物流システムであり、キネシンとダイニンという2種のモーター分子が、それぞれ微小管の+端と-端へ、数ナノメートルの分子から数マイクロメートルの細胞内小器官まで大小様々な積荷を輸送します。しかし、キネシンとダイニンがどのように協調して、積荷を目的地に正確に届けるのか、まだわかっていません。ニューロンでは、核は専らダイニンと結合して中心体に収束する微小管-端へ移動すると考えられてきましたが、核周辺の微小管は必ずしも中心体に収束しておらず、中心体の位置も安定しないので、このモデルが正しいのか、まだ疑問が残っていました。

2. 研究内容と成果

ジョウ研究員らは、核と微小管モーターを連結させるアダプター分子として、小脳ニューロンに高発現する核膜分子 Nesprin-2 (ネスプリン 2) に注目しました。Nesprin-2 を欠損させたニューロンでは核輸送が停滞して脳皮質が正常に形成されないことを確認し、核輸送に重要な分子であることを見出しました。Nesprin-2 はダイニンにもキネシンにも結合する活性をもち、人工的な積荷を Nesprin-2 と結合させると、ダイニンとキネシンの両方に結合して微小管上を往復することを発見しました。Nesprin-2 に結合したキネシンとダイニンは綱引きするように競い合うのではなく、お互いのモーター活性を高め合う効果を持っていて、単独で結合した時よりも積荷を動かす能力が高まっていました。また、キネシンに結合できない Nesprin-2 変異分子を発現したニューロンでは、ダイニンによる輸送活性も低下して核輸送が停滞しました。本研究により、Nesprin-2 はダイニンとキネシンを協調させ、核周辺の微小管を乗り換えながら核を動かし続けるが、核の進行方向は規定しないことが明らかになりました。これらの観察は、核がダイニンのみと結合して一方方向へ動くというこれまでの解釈が誤りであることを意味します。ではなぜ細胞内で核が一方方向へ前進できるのか、さらに調べた結果、ニューロンでは微小管自体が細胞内をスライドするように前進しており、微小管ネットワークごと核が移動することを見出しました。微小管が前進するメカニズムは現在研究中です。



本研究により、細胞内微小管輸送の新たなメカニズムが明らかになりました。核が微小管を往復しながら動き続けることは、狭い組織空間を大きな核がすり抜けるのに有効だと考えています。細胞には核特異的な Nesprin 以外に、オルガネラなどの積荷ごとに微小管アダプター分子が多数存在し、アダプター分子の機能によって、積荷の大きさや輸送距離に合わせたモーターの連携や輸送方法が選ばれると考えられます。

3. 今後の展開

ニューロンの核輸送の異常は先天性の脳奇形の原因となるほか、統合失調症との関係も明らかになっています。本研究成果はこれらの疾患の病因や病態の理解、治療法の開発につながる可能性があります。また、分子モーターを制御して細胞内の標的に分子を運ぶナノロボットを開発し、細胞変性の原因となる異常分子や感染ウイルスに直接薬剤を投与することができるようになるかもしれません。

4. 用語解説

- ※1 微小管：細胞内に豊富に存在する直径数十ナノメートルの管状構造で、チューブリンという数ナノメートルのタンパク質が連結（重合）して形成され、重合と脱重合により伸縮する。細胞内輸送のレールとして機能する。
- ※2 モータータンパク質：エネルギー依存的に構造を変え、微小管やアクチンなどの細胞骨格上を一方向に動く。微小管モーターのキネシンとダイニンは、様々な分子と結合して微小管上を移動し、物質輸送を行う。

5. 研究プロジェクトについて

1. Grant-in Aid for Scientific Research (A) (Grant No. 20H00483 to M.K.)
2. Grant-in Aid for Transformative Research Areas (A) (Grant No. 22H05169 to M.K.)
3. Takeda Science Foundation to M.K.
4. Japan Science and Technology Agency (JST) Support for Pioneering Research Initiated by the Next Generation (SPRING) to C.Z.
5. Grant-in Aid for JSPS Fellows (Grant No. 23KJ1280 to C.Z.)

6. 論文タイトル・著者

“Nesprin-2 coordinates opposing microtubule motors during nuclear migration in neurons”
(ネスプリン-2は対立する微小管モーターを協調させてニューロン核輸送を制御する)

著者：Chuying Zhou, You Kure Wu, Fumiyoshi Ishidate, Takahiro K. Fujiwara, Mineko Kengaku
Journal of Cell Biology | DOI: 10.1083/jcb.202405032