

私たちの脳では、軸索と樹状突起という機能・構造的に異なる2種類の神経突起を介して、1,000億個ものニューロンがネットワークを形成する。ヒト脳神経回路の大まかなネットワークは胎児期に形成されるが、この発生初期の幼若な回路は、いわゆる「混線状態」にあり、その後の発達段階において、不要回路の切断・除去を含むネットワークの再編が起こることにより、機能的な情報処理回路へと成熟することができる。この不要回路の除去過程では、不要な突起のみが選択的に変性・除去される一方で、必要な回路は維持されることが重要ですが、ニューロンが自らの突起群の中から「要」「不要」を選択する機構は不明だった。

これまでに私たちは、ショウジョウバエの変態期において「不要な神経回路の選択的除去」を含む脳神経回路のネットワーク再編が起きることを見出し、局所性カルシウムシグナルが不要な神経回路の選択的除去を担うことを明らかにした。本研究では、不要な突起が区画化される仕組みの解明に取んだ。神経突起の構造変化を詳細に解析したところ、将来的に除去されるべき神経突起の根元が急激に細くなり、細胞内成分の往来が抑制されることを発見した。この構造変化は、Rab5とダイナミンという2つのGTPアーゼの活性により引き起こされるエンドサイトーシスが原因であり、いずれかの酵素の活性のみを一過的に阻害すると、神経突起の区画化が阻害され、同時に低頻度カルシウム振動の発生および神経突起の除去も停止した。以上の結果から、神経突起において一過的かつ局所的に誘導されるエンドサイトーシスが不要突起の区画化と除去を引き起こすことを示した。

膜構造の局所的な変化が不要な神経突起の区画化と除去を誘導する

神経突起の刈り込みが起きるときには、不要な突起の近くでエンドサイトーシスが誘導されることにより突起の根元が急激に細くなる（狭窄）。この突起構造の急激かつ局所的な変化が、ニューロンの細胞体とは反対側（遠位側）の神経突起と細胞体との物質の往来を遮断することにより、カルシウム振動が遠位側の神経突起において発生し、最終的にカルシウム依存的分解酵素カルパインを介して突起が分解される。

