

# 新たな神経活動制御システムに基づいた 生理的脳老化の抑止戦略の開拓

島根大学 医学部 神経・筋肉生理学  
准教授 桑子 賢一郎

(共同研究者)

島根大学 医学部 神経・筋肉生理学 講師 長谷川 孝一  
島根大学 医学部 神経・筋肉生理学 助教 濱 德行

## はじめに

超高齢化時代を迎えた我が国では、脳の健康寿命を延ばすことが重要な課題となっている。生理的な脳老化では個々のニューロンの活動やその可塑性が徐々に低下していくことで神経機能の衰退が起こるとされている<sup>(1)</sup>。しかし、その分子メカニズムはほとんど解明されておらず、抜本的な抗脳老化戦略は確立されていない。

核膜LINC (Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton) 複合体は、内膜を貫通するSunと外膜を貫通するNesprinからなる複合体で、細胞質側のNesprinがアクチンや微小管などの細胞骨格と結合することで核を中心とした細胞骨格ネットワークの起点となる(図1)。LINC複合体は、様々な細胞タイプにおいて、その極性や移動などに関与することが示されてきた<sup>(2, 3)</sup>。一方、軸索起始部(AIS: Axon Initial Segment)は、特定の電位依存性イオンチャネルが集積した軸索の根もとの構造体で(図2)、活動電位の生成や調節におい

図1 核膜LINC複合体

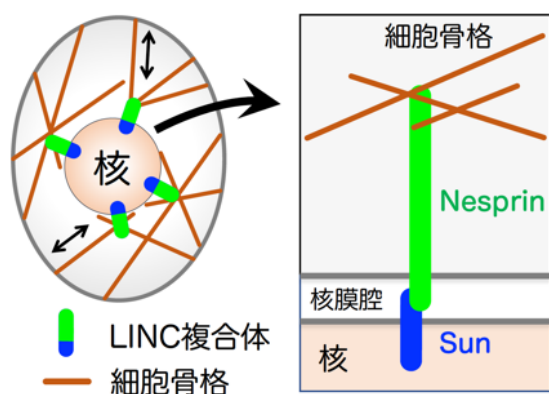
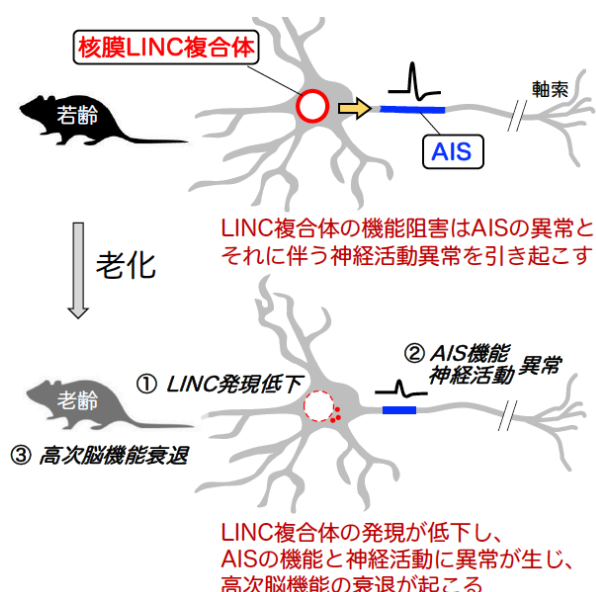


図2 AISおよび研究概要



て必須のはたらきをする<sup>(4)</sup>。これまでの研究によって、AISは神経活動レベルに応じて自身の長さや位置をダイナミックに変化させる構造的可塑性をもち、これにより、局在するイオンチャンネル群の種類や量を調整してニューロンの興奮性を制御することが明らかにされてきた。したがって、AISの構造的可塑性はニューロンの活動調節の基盤であり、脳機能を制御する極めて重要な役割を担っている。

我々は、ニューロンにおけるLINC複合体の機能解析を進めている中で、LINC複合体がAISの制御に関わる可能性を見いだした。そこで、「LINC複合体によるAIS制御」の重要性とメカニズムを明らかにし、さらに、本システムの破綻が生理的な脳老化に関わる可能性を検証していくために、その基盤となる本研究を行った。

## 結 果

LINC複合体がAISの機能に果たす役割を調べるために、マウス大脳皮質由来の初代培養ニューロンにLINC複合体の機能阻害型変異体（LINC-DN）を発現させた。その結果、AISが形成されて間もない培養初期からLINC-DN発現ニューロンでAISの明らかな短縮が認められた。同様のAISの短縮は、海馬や小脳由来初代培養ニューロンでも観察された。一方、すでにAISが形成された成熟ニューロンでLINC-DNの発現誘導を行った場合もAISの短縮が起こることが明らかになった。さらに、AISの構造的可塑性に対するLINC複合体の機能を調べるために、大脳皮質由来初代培養ニューロンのLINC-DN発現群（および対照群）に塩化カリウム処理による脱分極誘導を行った。その結果、対照群は脱分極誘導によってAISが有意に短縮したが、LINC-DN発現群では全く変化がみられなかった。次に、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを用いて脳全域のニューロンでLINC-DNを発現させたマウス個体から脳スライスを作成して神経活動解析を行ったところ、LINC-DN発現群では活動電位発生の閾値が上昇、つまり活動電位が発生しにくくなり、スパイク発火頻度も低下することが明らかになった。そこでさらに、脳機能における「LINC複合体によるAIS制御」の重要性をマウス行動実験によって検討した。AAVベクターを用いたLINC-DNの脳内導入により、ニューロンで特異的にLINC複合体の機能を阻害したマウスを用いてオープンフィールドテストを行った結果、LINC-DN群で運動量の増加と不安様行動の低下がみられた。

一方、若齢（3ヶ月齢）マウスと老齢（20ヶ月齢）マウスにおいてLINC複合体分子の発現を調べたところ、老齢マウスでは大脳皮質を含む様々な脳領域のニューロンでSun1やSun2、Nesprin1、Nesprin2の発現が著しく低下していることが明らかになった。このことは、老齢ニューロンではLINC複合体が正常に機能していない可能性を強く示唆している。また、加齢に伴うAISの構造的変化を調べたところ、大脳皮質前頭前野および感覚野、運動野のニューロンにおいて、3ヶ月齢や6ヶ月齢と比べて20ヶ月齢ではAISの長さが有意に短縮していることが明らかになった。

## 考 察

LINC複合体の機能を阻害すると様々なニューロンタイプでAISが短縮したことから、「LINC複合体によるAIS制御」は多くのニューロンに普遍的な機構であると考えられる。また、AISの形成後にLINC複合体を阻害してもAISが短縮したことから、LINC複合体はAISの維持において重要な役割を担っている可能性が高い。さらに、LINC複合体の阻害は、AISの構造的可塑性を完全に消失させ、活動電位の閾値上昇および発火頻度の低下をもたらすことから、LINC複合体がAISの機能制御を介して正常な神経活動に必須のはたらきをしていることが強く示唆される。そして、加齢に伴って、広範な脳領域でLINC複合体の著しい発現低下とAISの構造異常が起きていることから、老齢脳ではLINC複合体の発現低下(=機能不全)が、「LINC複合体によるAIS制御」の破綻を引き起こし、それが老齢期の脳機能の衰退につながる可能性が考えられた。

今後は、LINC複合体を介したAIS制御の詳細な分子メカニズムを解明し、さらに、加齢に伴うLINC複合体の発現低下を防ぐことで老齢期の脳機能低下を抑止できるかどうかを検証していくことが重要になる。これらの研究が成功すれば、脳の健康寿命の延伸を目指した革新的な予防医学の実現につながることを期待される。

## 要 約

本研究では、細胞骨格制御に重要な「核膜LINC複合体」と神経活動制御に必須の「軸索起始部 (AIS)」に着目し、“核を起点とした新たな神経活動制御システム”の解明とその破綻が生理的脳老化に関わる可能性を明らかにするために、その基盤となる知見の獲得を目指した(図2)。まず、LINC複合体がAISの制御、そしてAISを介した神経活動制御に必須であることを示した。さらに、「LINC複合体によるAIS制御」のシステムを阻害するとマウスの脳機能に関連した行動異常が惹起されることを発見した。そして、加齢に伴って広範な脳領域のニューロンでLINC複合体の著しい発現低下とAISの構造異常が起こることも見いだした。以上のことから、「LINC複合体によるAIS制御」が、正常な脳機能に必須であることが示唆され、さらに、その破綻が生理的な脳老化に関与する可能性が考えられる。

## 文 献

1. Burke SN and Barnes CA: Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci* 7 (1) :30-40, 2006
2. Horn HF: LINC complex proteins in development and disease. *Curr Top Dev Biol* 109:287-321, 2014
3. Lee YL and Burke B: LINC complexes and nuclear positioning. *Semin Cell Dev Biol* 82:67-76, 2018
4. Leterrier C: The Axon Initial Segment: An Updated Viewpoint. *J Neurosci* 38 (9) :2135-2145, 2018