

### 3-4 神経細胞生物

#### 椎名伸之(准教授)

1) 専門領域：細胞生物学，神経生物学

2) 研究課題：

a) mRNA 輸送・局所的翻訳による神経ネットワーク形成制御機構の解析

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 神経樹状突起への特定の mRNA の輸送とそれに引き続いて起きるシナプス刺激依存的な局所的翻訳は，シナプスの形成や可塑性，ひいては学習記憶等の高次脳機能に必須の役割を果たしている。樹状突起への mRNA 輸送と局所的翻訳制御は RNA granule と呼ばれる高次核酸-タンパク質複合体によって主に担われている。我々は RNA granule の構成要素として RNA 結合タンパク質 RNA granule protein 105 (RNG105) およびそのパラログ RNG140 を同定し，その機能解析をおこなった。RNG105 遺伝子を破壊したマウスの大脳神経細胞を培養し，その神経細胞では特定の mRNA の樹状突起への輸送が低下していることを明らかにした。さらにその神経樹状突起ではシナプス結合が減少，樹状突起は短縮し，本来密に発達するはずの神経ネットワークが，貧弱に退化してしまうことを明らかにした。神経樹状突起は，軸索からの興奮刺激を受け取るいわゆるアンテナの役割を果たしており，我々の結果は，アンテナを長く伸ばして多くの入力を受ける，すなわち多くのシナプス結合を作るためには，樹状突起へ mRNA を輸送し，局所的に翻訳することが必要であることを示した。

RNG105 のパラログ RNG140 の解析にも着手した。この両者は高度に保存された RNA 結合ドメインを持ち，両遺伝子は脊椎動物にのみ保存されていた。組織発現は両者とも脳において極めて高いことから，これらのタンパク質は脊椎動物の中樞神経系の高次機能に関与すると考えられた。実際，神経培養細胞で RNG105 あるいは RNG140 の RNAi によるノックダウンをおこなうと，いずれも樹状突起の貧弱化，樹状突起のシナプス結合の減少を引き起こした。しかしこの RNAi の効果は，RNG140 のノックダウンは RNG105 の発現によってレスキューされず，その逆も然りであった。また，RNG105 と RNG140 が局在する RNA granule は構成タンパク質が全く異なっており，RNG105 と RNG140 の発現時期も，それぞれ胎仔期と出生後と大きく異なっていた。以上の結果により，RNG105 と RNG140 の両 RNA 結合タンパク質が樹状突起と樹状突起シナプスの形成を担うことを明らかにした。そして両者が機能する時期やパスウェイは異なっている可能性を示した。

4) 学術論文

**N. Shiina, K. Yamaguchi and M. Tokunaga,** “RNG105 deficiency impairs the dendritic localization of mRNAs for Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase subunit isoforms and leads to the degeneration of neuronal networks” *J. Neurosci.*, **30**, 12816-12830 (2010).

**N. Shiina and M. Tokunaga,** “RNA granule protein 140 (RNG140), a paralog of RNG105 localized to distinct RNA

granules in neuronal dendrites in the adult vertebrate brain” *J. Biol. Chem.*, **285**, 24260-24269 (2010).

6) 国際会議発表リスト

**N. Shiina**, “RNG105 deficiency impairs the dendritic transport of mRNA and leads to the degeneration of neuronal networks” The 16<sup>th</sup> International Conference of the International Society of Differentiation, Nara (Japan), November 2010.

7) 招待講演

**椎名伸之**「神経細胞における mRNA 輸送と局所的翻訳の分子機構」, 日本植物学会第74回大会, 春日井, 2010年9月.

**椎名伸之**「神経樹状突起への mRNA 輸送と局所的翻訳の役割」, 大阪大学蛋白質研究所セミナー, 吹田, 2010年10月.

8) 学会および社会的活動

日本細胞生物学会

日本分子生物学会

岡崎高校スーパーサイエンスハイスクール授業

11) 外部獲得資金

科研費新学術領域研究, 「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」, 椎名伸之 (分担) (2010年–2014年).

科研費基盤研究 (C), 「細胞増殖, ストレス応答, 神経回路形成における mRNA 粒子による翻訳調節機構の解析」, 椎名伸之 (代表) (2008–2010年).