

脳の発達には脳内コレステロール合成が不可欠

脳の発達に重要な新しいメカニズムの発見



小島 正己

こじま まさ己

m-kojima@aist.go.jp

セルエンジニアリング研究部門
主任研究員
(関西センター)

アリストテレスの時代から議論されてきた脳は、今や分子科学から認知科学までを含む「脳科学」という大きな学問に発展しつつあります。私たちは脳由来神経栄養因子 BDNF とよばれる脳の成長因子に注目しながら、分子レベルからヒトのレベルまで脳を研究し、健やかな心を育む産業の発展に貢献したいと考えています。

関連情報：

● 参考文献

The Journal of Neuroscience
27, 6417-6427, 2007

The Journal of Cell Biology
67, 1205-1215, 2004

Neuron 54, 755-770,
2007

● 共同研究者

鈴木辰吾 (科学技術振興機構)、
清末和之 (産総研)

● プレス発表

2007年6月13日「脳の発達には脳内コレステロール合成が欠かせないことを発見」

●この研究は、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業・発展研究 (SORST) および文部科学省の科学研究費補助金 (特定領域研究「統合脳」) の支援を得て行ったものです。

脳機能の解明

脳機能の発達過程を解明することは、私たちの脳が健康なことの理解や脳疾患の治療のために重要です。うつ病、統合失調症、アルツハイマー病、ハンチントン病などの脳疾患に共通する機能障害として、神経伝達の変調や発達障害が指摘されています。

神経細胞におけるコレステロール代謝のメカニズムとその生理的役割

一般に神経細胞膜は、脂質2重層でできており軟らかく流動的です。この流動的な脂質2重層を大洋に見立てると、あたかも大洋に浮かぶいかだのような固い微小領域が存在し、「脂質ラフト」と呼ばれています。脂質ラフトは特にコレステロールの多い部分です。

私たちは、ラットの大脳皮質の培養神経細胞と海馬の培養神経細胞を用いて実験しました。まず、これらに脳由来神経栄養因子 BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) を添加すると、これらの培養神経細胞のコレステロール含量が増えることがわかりました。そして、この増加は BDNF の働きを特異的に止める阻害剤によって抑制されました。

さらに、BDNF は、コレステロールを合成する酵素 (ヒドロキシメチルグルタリル-CoA レダクターゼ) やコレステロール合成経路の複数の酵素の遺伝子発現を上昇させていたこともわかりました。

さらに解析を進めたところ、まず、BDNF に

よってコレステロール量が増加した神経細胞では、シナプス伝達機能が顕著に上昇していました。つまり、電気生理学による検討で、シナプス終末において神経伝達物質を放出しうるシナプス小胞の数が顕著に増加していることが判明したのです。

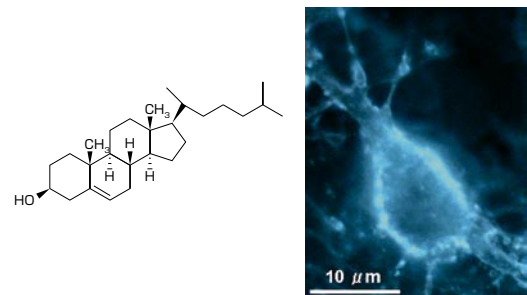
また、コレステロール量が増加した神経細胞では、神経伝達を担うタンパク質群が顕著に増加していました。つまり、BDNF によるコレステロールの増加は、神経伝達の分子基盤の増強において重要な役割を果たしていることを意味します。

そして、コレステロール合成酵素の阻害剤「メバスタチン」を添加すると、神経細胞内のコレステロールの合成量は低下し、シナプス伝達機構の成熟も著しく抑制されました。

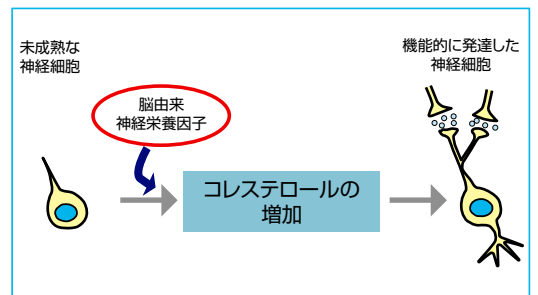
これらの結果は、(1) 神経伝達という脳の生理機能が発達するためには、神経細胞内のコレステロールの増加が重要なステップになること、(2) 神経細胞のコレステロール代謝の調節因子として BDNF をはじめ脳の成長因子類が作用していること、を示しています。

今後の展開

この発見をきっかけに、脳機能の発達とコレステロール代謝の関係をより詳しく研究し、その成果を脳の健康維持や疾患治療、創薬に役立つ技術開発に結び付けていきたいと考えています。



コレステロールの分子構造 (左) とコレステロール結合色素による神経細胞の蛍光染色写真 (右：青く光っている部分にコレステロールが多く含まれている。)



神経細胞のシナプス機能発達のメカニズム
脳由来神経栄養因子 BDNF は、神経細胞内におけるコレステロールの合成の促進を介して、シナプス機能の発達作用を行う。