P-38

生命科学

プリン代謝による神経の形態制御メカニズムの解明

■ はじめに

脳の形態形成には、神経細胞の移動や神経突起の伸長が必要であり、これらは、アクチンフィラメントや微小管のような細胞骨格系によって制御されている。アクチンフィラメントや微小管は、ATPやGTPを用いて細胞運動のダイナミクスを制御している。ATPやGTPは他にも、生体内でのエネルギーの受け渡しや細胞内シグナル伝達に関して重要な役割を担っている。

これらの構成要素であるAMPやGMPはプリン体の1種であり、共通の材料であるイノシン酸（IMP）は生体内においてプリン代謝経路によって産生されている。プリン代謝経路は、*de novo*合成経路とサルベージ経路という2種類の反応経路に分けられる。*de novo*合成経路は、ホスホリボシルピロリン酸（PRPP）からIMPを合成する経路であり、サルベージ経路は、下流代謝産物のヒポキサンチンからIMPを再合成する経路である。

先行研究により、培養細胞において、プリン体を欠乏させた培地では、プリノソームが形成されることが報告されている（Fig.1）[1]。プリノソームとは、*de novo*合成経路を制御する酵素の複合体であり、この複合体の形成により、IMPの生成が促進される。さらに、プリノソームの形成はサルベージ経路の異常によっても促進され、それは神経細胞の形態異常を引き起こすことがそれぞれ報告されている[2) 3)]。しかしながら、神経細胞におけるプリノソームの形成と形態異常の直接的な関係については未解明である。

本研究では、神経細胞の形態変化に着目し、株化神経細胞であるNeuro2Aを用いて、プリノソームの形成と細胞の形態変化の関連性を*in vitro*において明らかにすることを目的とした。

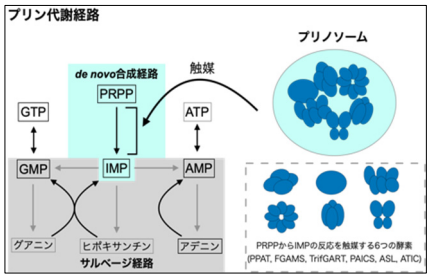

Fig. 1. プリン代謝経路とプリノソーム形成の模式図

■ 実験結果

1. Neuro2A細胞におけるプリノソームの形成とその局在

先行研究において、Nuero2A細胞でのプリノソーム形成に関する報告が確認できなかったため、他の培養細胞同様にプリノソームの形成が生じるのかを確認したところ、プリノソーム関連酵素を過剰発現させた系において、通常の培地に比べ、プリン欠乏培地で培養したとき、顕著にプリノソームの形成が確認された。特に、プリノソームはNeuro2A細胞の突起部に多く局在していた。

2. プリノソーム形成時の培養細胞の形態評価

プリノソームが形成されていないプリノソーム陰性細胞と、プリノソームの形成されたプリノソーム陽性細胞で細胞の形態について比較した。結果、プリノソーム陽性細胞では、プリノソーム陰性細胞に比べて、小さな突起が多く観察された。特に、突起部に多くプリノソームが局在していることが確認された。

■ まとめ・展望

本研究では、Neuro2A細胞において、特定条件下でプリノソームが形成されていることが示唆された。特に、プリノソームは突起部に多く局在していることが明らかになった。突起部は将来、軸索や樹状突起へと分化していくため、神経細胞において形態変化が大きく生じる部分であると考えられる。これにより、プリノソームが形成されることで、ATPやGTPの生成が促進され、細胞骨格系に関与していることが推察される（Fig. 2）。

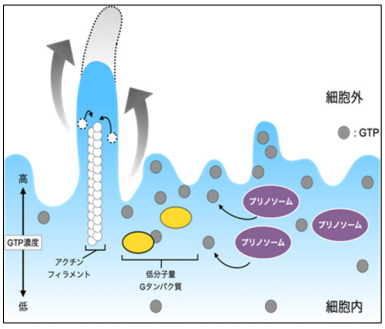

Fig. 2. 予想されるプリノソームと細胞骨格系の関係

今後は、細胞膜とプリノソームの関連性と、細胞の運動性とプリノソームの関連性に着目し、プリノソームが細胞の形態変化とどのように関わっているのかについて、細胞骨格系に焦点を当てつつ検証していく。将来的には脳形成時の神経運動や突起の伸長の詳細なメカニズムを明らかにするため、*in vivo*における実験系で解明したいと考えている。

■ 参考文献

1) An S, *et al.*, *Science*, 2008; **320(5872)**: 103-6.
2) Chan CY, *et al.*, *PNAS*, 2015; **112(5)**: 1368-73.
3) Guibinga GH, *et al.*, *Mol Ther.*, 2010; **18(1)**: 54-62.

代表発表者　**上田 健太郎（うえだ けんたろう）**
所　属　**筑波大学 生命環境学群 生物学類**
問合せ先　**〒305-8572**
茨城県つくば市天王台 1-1-1
総合研究棟 A417/413
TEL:029-853-6877
E-mail: tsuruta.fuminori.fn@u.tsukuba.ac.jp

■キーワード: (1)プリン代謝
(2)プリノソーム
(3)神経細胞

■共同研究者: 照屋 林一郎[1], 鶴田 文憲[2]
1. 筑波大学大学院 理工情報生命学術院 生命地球科学研究群 生物学学位プログラム
2. 筑波大学 生命環境系