

平成 27 年 11 月 20 日

## 神経細胞の活動調節に関する新たな分子メカニズムを解明

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋 雅英）細胞生理学の久場 博司（くば ひろし）教授らの研究グループは、神経細胞の活動生成部位に発現するカリウムチャネルの種類が変化することで神経活動が増強するという新たな神経可塑性の存在を明らかにしました。

神経回路の構造や機能を維持するためには、回路内の神経活動を一定レベルに保つ必要があります。しかしながら、難聴などで聴覚入力が失われた際に、脳の聴覚神経回路の神経活動がどのように調節されるのかは良く分かっていません。

本研究では、内耳障害により聴覚入力がなくなると、脳幹の聴覚神経細胞において、神経活動の生成部位である軸索起始部が長くなるとともに、この部位に発現するカリウムチャネルが Kv1 から Kv7 という種類に変化することを見いだしました。Kv7 は Kv1 に比べて活性化の速度が遅く、神経活動を抑える効果が弱いため、この Kv1 から Kv7 への発現変化により神経活動は増強されます。さらにこの効果は、軸索起始部が長い場合、より顕著です。すなわち、脳の聴覚神経回路では末梢からの入力がなくなると、神経活動の生成部位に発現するカリウムチャネルが種類特異的に変化し、さらにこの部位の構造変化と連関することで、効果的に神経活動を増強することを明らかにしました。このしくみは、内耳障害による神経活動の減少を代償することで、脳の聴覚神経回路を維持する役割をもつと考えられます。

この研究成果は、英国科学誌「ネイチャー・コミュニケーションズ (Nature Communications)」のオンライン版（英国時間 2015 年 11 月 19 日付け）に掲載されました。

# 神経細胞の活動調節に関する新たな分子メカニズムを解明

## 【ポイント】

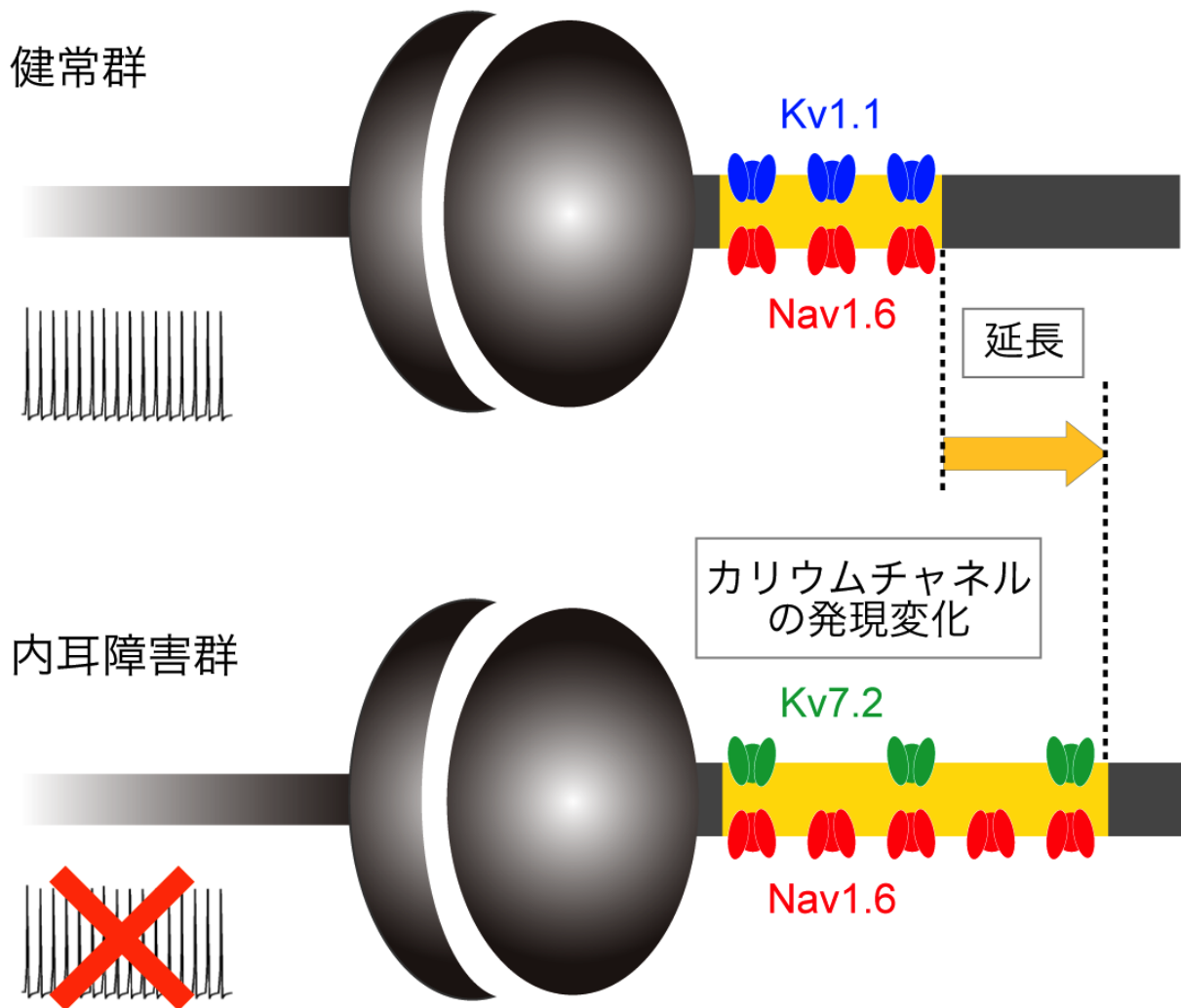
- 内耳障害により聴覚入力が増減すると、脳の聴覚神経細胞の軸索起始部に発現するカリウムチャネルの種類が Kv1 から Kv7 に変化する
- Kv7 は Kv1 に比べて神経活動の発生を抑える効果が弱いため、Kv7 の割合が増えることにより神経活動が生じやすくなる
- この神経活動の増強効果は、内耳障害による聴覚入力の低下を代償することにより脳の聴覚神経回路の安定化に関わると考えられる

## 【背景】

神経細胞は電気信号（神経活動）を発生することで情報を伝えます。また、この神経活動は、情報を伝えるだけでなく、脳の聴覚神経回路の形成や維持にも重要なことが知られています。しかしながら、脳の聴覚神経回路において、難聴などで末梢からの聴覚入力が失われた際に、神経活動がどのように調節されるのかについては良く分かっていません。神経活動は、軸索起始部（axon initial segment, AIS）と呼ばれる神経細胞から伸びる突起の根元で発生します。これは、神経活動の発生に重要なナトリウムチャネルという膜蛋白質がこの部位に多く発現することによります。本研究グループは、これまでに脳幹の聴覚神経回路（蝸牛神経核）の聴覚入力消失すると、神経細胞の AIS が延長して神経活動が増強することを報告しました。この AIS の構造変化は、神経活動を効率よく調節するしくみとして注目されています。一方、AIS にはカリウムチャネルも発現し、その種類や密度は神経活動の発生に大きく影響します。しかしながら、これまで AIS のカリウムチャネルについて、神経活動の可塑的な調節にどのように関わるのかは知られていませんでした。

## 【研究成果】

内耳を機械的に障害することで聴覚入力を消失させると、蝸牛神経核の神経細胞では AIS の延長に伴って、カリウムチャネルのうち Kv1 という種類が減少する一方で、Kv7 という種類は増加します。この結果、AIS に発現するカリウムチャネルは、Kv1 から Kv7 という種類に変化します。Kv7 は、Kv1 に比べて活性化の速度が遅く、神経活動を抑える効果が弱く、これらカリウムチャネルの相補的な発現変化により、神経活動の発生効率は高くなります。興味深いことに、この神経活動の増強効果は、AIS が長い場合により顕著になります。脳の聴覚神経回路では、末梢からの入力なくなると、AIS におけるカリウムチャネルが種類特異的な発現変化を示し、さらにこの発現変化が AIS の構造変化と連関することで、効果的に神経活動を増強させることを明らかにしました。



### 【今後の展開】

神経活動は神経回路を維持する上で重要であります。従って、今回の AIS におけるカリウムチャネルの発現調節は、聴覚障害による神経活動の減少を代償することで、脳の聴覚神経回路を維持する役割をもつと考えられます。今後はさらに、この効果を検証するとともに、その分子機序についても明らかにする予定であります。感音性難聴に対する人工内耳治療には、脳の聴覚神経回路が保たれていることが必須であり、今回の発見は、その効率を向上させることに繋がる可能性があります。また、今回の発見から神経活動のコントロールが可能となれば、神経細胞の過剰な活動が病因である痙攣発作に対しても治療に繋がる可能性があります。

### 【用語説明】

神経活動：神経細胞に発生する電気信号。神経情報を伝えるだけでなく、神経細胞の生存にも重要なことが知られている。

ナトリウムチャネル：細胞膜にある蛋白質。ナトリウムイオンを通すことで神経活動の発生に関わる。

カリウムチャネル：細胞膜にある蛋白質。カリウムイオンを通すことで神経活動の抑制に関わる。様々な種類があり、その組み合わせを変えることで神経活動の発生を調節することができる。

軸索起始部：神経細胞にある突起の一つである軸索の始まり部分。ナトリウムチャンネルが高密度に分布することで神経活動の発生に関わる。

神経可塑性：外界からの刺激により神経細胞が機能や構造を変化させる性質。

内耳：鼓膜の奥にある器官。空気の振動である音を電気信号に変換する働きをもつ。

蝸牛神経核：脳幹にある神経核。内耳からの信号が最初に入力する部位。

### 【発表雑誌】

Kuba H, Yamada R, Ishiguro G, Adachi R.

Redistribution of Kv1 and Kv7 enhances neuronal excitability during structural axon initial segment plasticity.

*Nature Communications* 2015; DOI: 10.1038/NCOMMS9815 (2015年11月19日 電子版)

### 【English ver.】

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical\\_en/res/ResearchTopics/2015/Kv7\\_20151119en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical_en/res/ResearchTopics/2015/Kv7_20151119en.pdf)