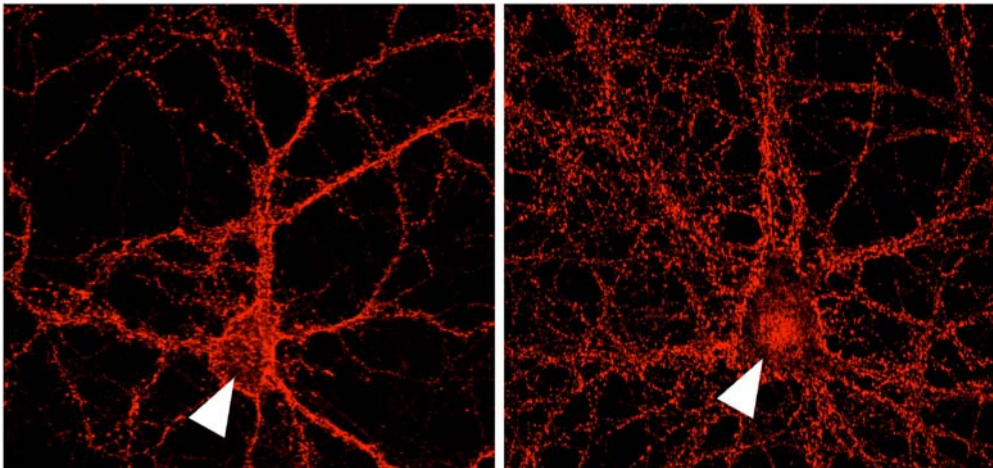


β カテニンに新たな機能

平成19年2月19日

一つの分子が状況に応じて異なる機能を示すことはよくある。 β カテニンも2つの機能で知られ、古典的カドヘリンに結合して細胞間接着を調節すると共に、発生のさまざまなステップで重要な役割を果たすWntシグナル経路の構成因子でもある。今回、理研CDBの安部健太郎（高次構造形成研究グループ、竹市雅俊グループディレクター）らは、神経系のシグナル伝達における β カテニンの新たな機能を明らかにした。後シナプスにおいてNMDAレセプターの活性化が β カテニンの切断を誘導し、切断された β カテニンは核内の転写活性化に働くという。安部氏は京都大学大学院生命科学研究科の博士課程に在籍し、連携大学院制度を利用してCDBで研究を行っている。なお、この研究成果はNeuron誌に2月1日付で発表された。



培養した海馬神経細胞において、 β カテニンはシナプス付近のみに局在するが（左）、グルタミン酸でNMDAレセプターを活性化すると核内でも検出されるようになる（右）。

「当初は神経活動とカドヘリンによる細胞接着との関連について研究していました」と安部氏は話す。「ところがその過程で、培養した海馬神経細胞にNMDAレセプターを活性化する試薬を加えると、 β カテニンの短い断片が細胞内に生じることがわかったのです」。この偶然の発見が発端となり、 β カテニンが切断されるメカニズムとその生物学的意味を明らかにしようと考えたという。

安部らは、NMDAレセプターを活性化すると、カルパインプロテアーゼによって β カテニンのN末端が切断され、これによって β カテニンが分解から保護されることを明らかにした。通常、完全長の β カテニンはGSK3 β と呼ばれる酵素によってリン酸化され、これが標識となってさらにユビキチン化を受け、プロテアソームによるタンパク質分解のターゲッ

トとなる。Wnt経路の活性化はこの分解を抑制し、結果として核内へ移行した β カテニンはTcf/Lefといった転写因子と相互作用してさまざまな遺伝子を転写活性化することが知られる。今回の研究は、カルパインによる切断を受けた β カテニンも分解から逃れ、核内へ移行して転写活性化に寄与することを示した。「まだ結論付けることはできないが、カルパインはカドヘリンに結合した β カテニンも切断できるようだ。だとすれば、遺伝子発現の変化、つまり細胞レベルでの神経活動の変化と、シナプスにおける細胞接着の変化を関連付けられるかもしれない」、と安部氏は語る。

さらに実験を進めたところ、カルパインの阻害剤を加えると β カテニンの切断は抑制され、Tcf依存的な転写活性化が抑制されることがわかった。この効果は、カルパインによる切断と同じ長さの β カテニン断片を発現させることでキャンセルされた。これらの結果から、 β カテニンを切断しているのが確かにカルパインであること、また、切断された β カテニンがTcfを介した転写活性化に寄与していることが確認された。そこで安部らは、この経路によって活性化される具体的な遺伝子の同定を試みた。すると、NMDAレセプターの活性化によって、古典的Wnt経路でも活性化される遺伝子Fos11の発現が上昇することがわかった。Fos11の発現上昇もカルパイン阻害剤によって抑制されること、 β カテニン断片の発現によって回復することが示された。

安部氏は、「今回発見した β カテニンによる転写活性化経路が、記憶や学習といった神経活動にどのように影響しているのか今後調べたい。シナプスの安定性と神経細胞の機能がどのようにカップリングされているのかも非常に興味深いテーマです」と話す。