

ミニレビュー 神経疾患とドレブリン

群馬大学大学院医学系研究科 高次細胞機能学講座

児島伸彦・白尾智明

樹状突起スパインは興奮性シナプスの後部側に特徴的な微細構造であり、ここにはシナプス伝達に必要な各種伝達物質受容体やチャネル、それらをシナプス膜に局在させるための足場蛋白 (scaffolding proteins) や、各種細胞内シグナル伝達系に関わる分子が集積している。アルツハイマー病などの変性疾患や脆弱性 X 症候群、ダウン症候群、その他認知障害を示すような精神神経疾患の多くはスパインの形態異常を伴うことが知られており¹⁾、樹状突起スパインの形態はこれらの神経疾患の病態と密接に関連していると考えられる。

スパイン内にはアクチンを主体とする細胞骨格系蛋白が存在し、スパインの形態形成と維持に重要な役割を演じている²⁾。ドレブリンは主要なアクチン線維結合蛋白であり、成熟した神経細胞に発現している A 型アイソフォームは神経細胞特異的蛋白として樹状突起スパインに局在している^{3),4)}。初代培養神経細胞にドレブリンを過剰発現させると異形スパインが形成される^{5),6)}。また、アンチセンスオリゴヌクレオチドによってドレブリンの発現を抑制すると樹状突起上のスパイン密度が減り、存在するスパインも幅の狭い未熟なものになる⁷⁾。ドレブリンはアクチン-ミオシン連関の抑制や、トロポミオシンやアクチニンなど他のアクチン結合蛋白との競合によってアクチン線維の動態に関わる。したがってドレブリン-アクチン複合体はスパインの成熟過程における形態変化の制御に中心的役割を演じていると考えられる。また、最近になってドレブリンのスパインへの集積がシナプス後部肥厚 (PSD) に存在する足場蛋白 PSD-95 の集積や NMDA 受容体の活動依存的なスパイン集積⁷⁾ に必要であること⁸⁾ がわかり、スパイン形態の制御のみならず、スパイン内の機能蛋白の輸送あるいは集積の調節にもドレブリンが関与していることが示されている。さらにドレブリンのスパイン内局在自身も活動依存的に制御されており⁹⁾、ドレブリンはスパインの構造のみならず機能制御の鍵分子として注目を集めている。

シナプス機能不全が想定されているアルツハイマー病死後脳の海馬におけるドレブリンの発現、分布を免疫組織化学により調べ、ドレブリンがシナプス後

部から消失していることがわかった¹⁰⁾。またドレブリンの消失は海馬以外にも広く大脳皮質で起きており、正常人においても加齢により減少することがわかった¹¹⁾。これに対しシナプス前終末のマーカであるシナプトフィジンの分布や量に有意な変化はなかった。このことは、従来細胞死による神経細胞やシナプスの脱落によるものであるとされてきた加齢やアルツハイマー病にみられる認知障害が、シナプスの脱落以前に起こるであろうシナプスの機能不全によるという考えを支持している。また、ダウン症候群の死後脳でもドレブリンが顕著に減少していた¹²⁾。さらにダウン症候群の病態に関連深い転写因子 **NXF/Arnt2** がドレブリンプロモータに結合することが示されている¹³⁾。これらの知見はアルツハイマー病とダウン症候群に共通する認知機能低下の分子基盤にドレブリンが関与している可能性を示唆している。

アルツハイマー病におけるシナプスの機能不全がどのような分子メカニズムで起こるのかを詳細に調べるためには、ヒトの剖検脳の解析では難しく、アルツハイマー病のモデルとなる実験動物が有用である。アルツハイマー病脳でみられるアミロイドβペプチド (**Aβ**) の蓄積が促進されるような遺伝子変異マウスを作成する試みは以前から行われている。スウェーデンのアルツハイマー病家系でみられる変異を導入したアミロイド前駆体蛋白 (**APP**) を過剰発現するトランスジェニックマウス (**Tg2576**) はアルツハイマー病にみられる神経細胞の脱落や神経原線維変化などの病理像はないが、老化 (22ヶ月齢) に伴い **Aβ** の蓄積が認められるようになる¹⁴⁾。同時に大脳皮質ではドレブリンなどのシナプス後部蛋白が減少する (62%減) が、シナプトフィジンなどシナプス前部の構成蛋白などに有意な変化はない¹⁵⁾。組織学的には、神経細胞内に **Hirano body** と呼ばれる樹状突起アクチン分解物 (フラクチン) とアクチン結合蛋白の蓄積があり樹状突起内アクチン細胞骨格系の破綻が認められる。特にアクチンの脱重合にはたらくコフィリンがドレブリンの減少とは相反して **Tg2576** マウス脳で増加し **Hirano body** に沈着する。コフィリンのアクチン脱重合活性は **P21** 活性化キナーゼ (**PAK**) / **LIM** キナーゼ系によるリン酸化によって制御されているが、そのキナーゼ活性はアルツハイマー病や老化 **Tg2576** マウスの脳で低下している。海馬培養細胞に **PAK** を強制発現させると **Aβ** の投与によるドレブリンの減少が抑制される。また通常のマウスに **PAK** インヒビターを脳室内投与するとドレブリンが減少する¹⁶⁾。つまり、アルツハイマー病の分子基盤として、**Aβ** の蓄積-**PAK** 活性低下-ドレブリンの減少-シナプス機能不全-認知障害、と

いう経路が考えられる (図 1)。

アルツハイマー病の発症には遺伝的な脆弱性に加えて数々の環境危険因子が関与している。その一つにドコサヘキサエン酸 (DHA) があげられる。DHA は必須の不飽和脂肪酸で脳内脂肪酸の 15% を占める。疫学的研究によれば DHA を多く摂取すると、アルツハイマー病罹患率が低下するという。さらにアルツハイマー病脳では脂質の過酸化反応が亢進しており、これが DHA などの不飽和脂肪酸の分解に拍車をかけている。老齢のアルツハイマー病モデルマウス Tg2576 (17 ヶ月齢) においても DHA 欠乏によってフラクチンの増加とシナプス後部蛋白 (ドレブリンと PSD-95) の減少が加速され¹⁵⁾、これは DHA 含有食の摂取で改善される。DHA は PI3 キナーゼ/Akt 経路を直接活性化し、蛋白の分解に働くカスパーゼの活性を抑制する。DHA 欠乏では Tg2576 マウス脳で PI3 キナーゼ活性の低下がみられるのでカスパーゼが活性化され、アクチン分子そのものの分解 (フラクチンの出現) が促進されるのだろう (図 1)。

アルツハイマー病の別のモデルマウスに APP のスウェーデン型変異とプレセニリン 1 変異の両方を同時に持つノックインマウス (2xKI マウス)¹⁷⁾がある。この動物においても老化に伴う A β の蓄積が主な病理所見となるが、電気生理学的な解析から、海馬 CA1 領域で AMPA 型グルタミン酸受容体活性が低下しており、シナプス伝達効率の可塑性 (LTP や LTD) が障害されることが確認されている¹⁸⁾。免疫組織化学的にも樹状突起スパイン内の AMPA 受容体陽性シグナルの減少がみられる。したがって活動に伴って制御される AMPA 受容体のシナプス後膜への集積が 2xKI マウスで障害されている可能性がある。このマウスではドレブリン陽性スパインと陰性スパインの割合が加齢に伴って変化している¹⁹⁾ものの大脳皮質のドレブリン陽性スパイン密度には大きな変化がない。ドレブリンのスパイン集積は AMPA 受容体活性に依存している (未発表データ) ので、アルツハイマー病におけるドレブリンのスパインからの消失に AMPA 受容体活性の低下が関与しているかもしれない。前述の通りドレブリンは NMDA 受容体のシナプス膜上の分布の恒常性が活動依存的に保たれるしくみ (synaptic scaling) に関わっている。アルツハイマー病での樹状突起ドレブリン-アクチン細胞骨格系の破綻は NMDA 受容体の集積に異常を来すことが予想され、これがアルツハイマー病におけるシナプス機能の脆弱性の要因となっている可能性がある。遺伝子組み換え技術によってドレブリンをスパインから消失させたマウスにおいて、NMDA 受容体活性やその集積の調節機構がどう影響されるか、ま

たそれによって個体にどのような行動上の変化が起こるか興味深い。

これまでは、アルツハイマー病を始め神経疾患の病態については病理形態学的な所見が重要視されてきたが、今後はシナプスの機能の脆弱性や異常といった病態生理学的な側面からこれら神経疾患をとらえることが重要であろう。

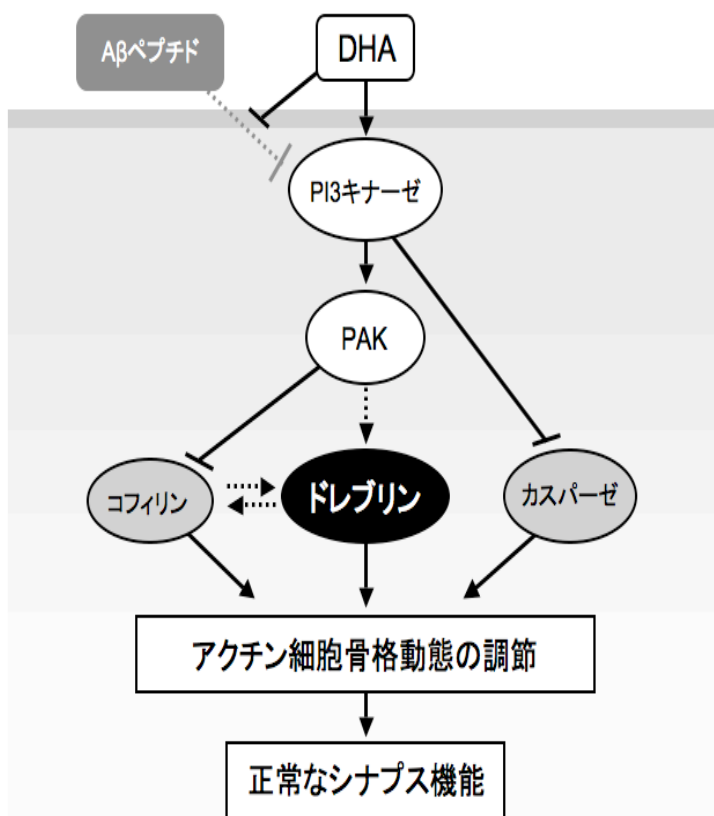


図1 シナプス機能を支持するアクチン細胞骨格系蛋白とその制御経路。

PAK 活性とドレブリンのスパイン内蛋白量には相関があり、また PAK 活性はコフィリンの活性を抑制している。これらのアクチン結合蛋白はスパイン内でのアクチン細胞骨格系の動態制御を通じてシナプス機能を支えている。Aβの蓄積はPI3キナーゼを抑制しPAK活性を低下させる。PAK活性の低下はドレブリンのスパイン内消失を引き起こす。同時にコフィリンの活性化を促進しアクチンの脱重合を促進する。またPI3キナーゼの活性の低下によりカスパーゼが活性化される。活性化されたカスパーゼはアクチンを分解する。その結果アクチン細胞骨格制御系が破綻しシナプス機能が障害されると考えられる。DHA摂取はAβの作用を減弱させる。簡略化のため図中の個々の分子を繋ぐ線は必ずしも直接の相互作用を示すものではない。

文献

1. Fiala JC, Spacek J, Harris KM, et al. Dendritic spine pathology: Cause or consequence of neurological disorders? *Brain Res Rev.* 2002; 39: 29-54.
2. Matus A. Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science.* 2000; 290: 754-8.
3. Hayashi K, et al. Modulatory role of drebrin on the cytoskeleton within dendritic spines in the rat cerebral cortex. *J Neurosci.* 1996; 16: 7161-70.
4. Aoki C, et al. Drebrin A is a postsynaptic protein that localizes in vivo to the submembranous surface of dendritic sites forming excitatory synapses. *J Comp Neurol.* 2005; 483: 383-402.
5. Hayashi K, Shirao T. Change in the shape of dendritic spines caused by overexpression of drebrin in cultured cortical neurons. *J Neurosci.* 1999; 19: 3918-25.
6. Mizui T, et al. Overexpression of drebrin A in immature neurons induces the accumulation of F-actin and PSD-95 into dendritic filopodia, and the formation of large abnormal protrusions. *Mol Cell Neurosci.* 2005; 30: 149-157.
7. Takahashi H, Mizui T, Shirao T. Down-regulation of drebrin A expression suppresses synaptic targeting of NMDA receptors in developing hippocampal neurones. *J Neurochem.* 2006; 97 Suppl 1: 110-5.
8. Takahashi H, et al. Drebrin-dependent actin clustering in dendritic filopodia governs synaptic targeting of postsynaptic density-95 and dendritic spine morphogenesis. *J Neurosci.* 2003; 23: 6586-95
9. Sekino Y, et al. Activation of N-methyl-D-aspartate receptor induces a shift of drebrin distribution: disappearance from dendritic spines and appearance in dendritic shafts. *Mol Cell Neurosci.* 2006; 31: 493-504.
10. Harigaya Y, et al. Disappearance of actin-binding protein, drebrin, from hippocampal synapses in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 1996; 43: 937-92.
11. Hatanpaa K, et al. Loss of proteins regulating synaptic plasticity in normal aging of the human brain and in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999; 58: 637-43.
12. Shim KS, Lubec G. Drebrin, a dendritic spine protein, is manifold decreased in brains of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurosci Lett.* 2002; 324: 209-12.
13. Ooe N, et al. Identification of a novel basic helix-loop-helix-PAS factor, NXF, reveals a Sim2 competitive, positive regulatory role in dendritic-cytoskeleton modulator drebrin gene expression. *Mol Cell Biol.* 2004; 24: 608-16.
14. Hsiao K, et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in

transgenic mice. *Science*. 1996; 274: 99-102.

15. Calon F, et al. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron*. 2006; 43: 633-45.

16. Zhao L, et al. Role of p21-activated kinase pathway defects in the cognitive deficits of Alzheimer disease. *Nature Neurosci*. 2006; 9: 234-42.

17. Flood et al. FAD mutant PS-1 gene-targeted mice: increased A beta 42 and A beta deposition without APP overproduction. *Neurobiol Aging*. 2002; 23: 335-48.

18. Chang EH, et al. AMPA receptor downscaling at the onset of Alzheimer's disease pathology in double knockin mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 3410-15.

19. Mahadomrongkul V, et al. Stability of the distribution of spines containing drebrin A in the sensory cortex layer I of mice expressing mutated APP and PS1 genes. *Brain Res*. 2005; 1064: 66-74.