

脊髄小脳変性症 14 型の原因遺伝子である PKC γ のミスセンス変異体は、マウスプルキンエ細胞における登上線維シナプスの除去と LTD 誘導を阻害する

群馬大学大学院医学系研究科 神経生理学分野

入江 智彦、Anton Shuvaev、飯塚 朗、平井 宏和

脊髄小脳変性症 14 型は運動失調を主徴とする神経変性疾患であり、原因遺伝子は protein kinase C γ (PKC γ) のミスセンス変異体(mutant-PKC γ) である(Chen et al., 2003)。小脳において PKC γ はプルキンエ細胞のみに発現する(Saito et al., 1988)。mutant-PKC γ を培養プルキンエ細胞に発現させると、樹状突起の発達に障害を与え、更にはアポトーシスを引き起こす(Seki et al., 2009)。このような現象は脊髄小脳変性症 14 型の発症原因となっている可能性があるが、未だ培養系の実験に留まっている。そこで、mutant-PKC γ 発現が *in vivo* プルキンエ細胞にどのような影響を与えるのかを検討するために、レンチウイルスベクターを用いて、発達期マウスの小脳プルキンエ細胞に mutant-PKC γ を発現させることで検討した。

PKC γ 欠損マウスでは、成熟段階においてもプルキンエ細胞に対する登上線維の多重支配が見られる(Kano et al., 1995)。そこで、mutant-PKC γ 発現が登上線維シナプス除去に与える影響を検討した。生後 6~7 日の幼弱マウスのプルキンエ細胞に mutant-PKC γ 発現させ、生後 25 日以降に小脳スライスを作成してパッチクランプ法により解析した。登上線維刺激で誘発される EPSC は、刺激強度の増加に伴ってステップ状に振幅の増加を示した。このことは 1 個のプルキンエ細胞に複数の登上線維がシナプス形成していることを示している。一方、平行線維刺激で誘発される EPSC に対しては mutant-PKC γ は影響を与えなかった。以上より、発達期のプルキンエ細胞において、mutant-PKC γ は登上線維シナプスの除去に異常を引き起こすことが分かった。

小脳プルキンエ細胞と平行線維間のシナプスで生じる長期抑圧現象(LTD)は小脳の運動学習機能に重要である。そこで mutant-PKC γ 発現が LTD 誘導を障害するか否かを検討した。平行線維刺激と細胞体脱分極刺激の組み合わせにより LTD 誘導を行ったところ、野生型 PKC γ 発現細胞では LTD が誘導されたのに対し、mutant-PKC γ 発現細胞では LTD の誘導が障害されていた。このことは mutant-PKC γ の発現が LTD 誘導に必要なシグナルカスケードを何らかの形で阻害している事を示唆している。

今後は、mutant-PKC γ の発現が登上線維シナプスの除去や LTD の誘導阻害を引き起こすメカニズムを明らかにする予定である。