

選ばれた神経だけが強くなる——脳の勝者総取り戦略

～シナプスの構造的強化を3次元で可視化～

ポイント

- ・「勝者」登上線維シナプスの構造的強化を初めて可視化。
- ・強化されたシナプスに特異的な分子発現を発見。
- ・神経回路が「選別」される仕組みの解明に寄与。

概要

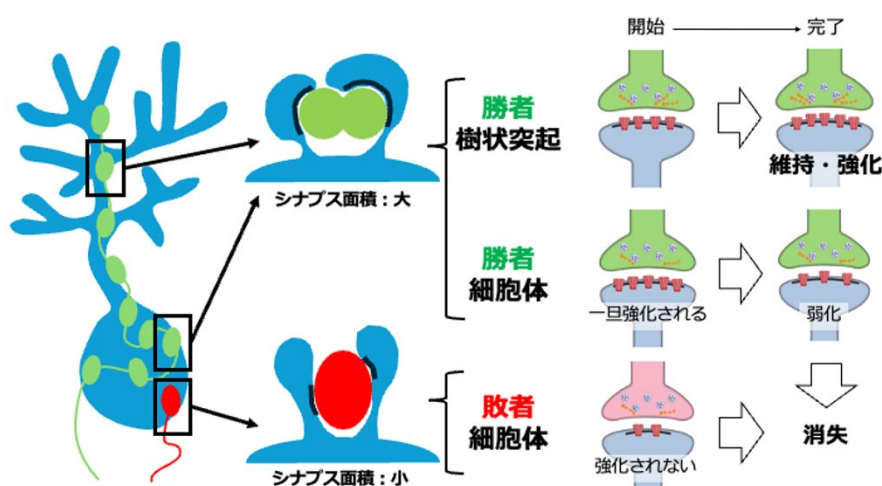
北海道大学大学院医学院博士課程4年の新田麻子氏（研究当時）、同大学院医学研究院の山崎美和子准教授らの研究グループは、脳が発達過程で重要な神経接続を選び取り、不要なものを除去する「神経回路の精緻化」に着目し、小脳プルキンエ細胞*¹—登上線維*²シナプス*³の構造的強化を明らかにしました。

出生直後のマウスでは、複数の登上線維が一つのプルキンエ細胞に接続していますが、生後7日頃から「勝者」となる1本が選ばれ、他の登上線維を退けて樹状突起*⁴へと移行し始めます。

本研究では、連続電子顕微鏡法*⁵を用いて「勝者」登上線維シナプスの微細構造を3次元的に可視化し、免疫組織化学*⁶により、分子の分布を解析しました。その結果、「勝者」登上線維は細胞体及び樹状突起の両方で、より広く複雑なシナプス構造を形成しており、AMPA型グルタミン酸受容体*⁷の発現が顕著に高いことが分かりました。さらに、神経伝達物質の放出に関与するRIM*⁸という分子は、「勝者」登上線維が形成する樹状突起シナプスに特異的に高発現していました。

これらの成果は、神経回路において「選ばれた接続」がいかにしてさらに強くなり、最終的に他の接続を上回るのか、その構造的・分子的基盤を示すものです。

本研究成果は、2025年4月10日（木）公開の *The Journal of Neuroscience* 誌に掲載され、雑誌の表紙（cover article）として紹介されました。オンライン版は2025年2月27日（木）に先行公開されています。



電子顕微鏡解析により得られた所見の模式図。

樹状突起に移行した「勝者」シナプスは強化されて残存し、移行できなかったシナプスは弱化され、最終的に除去される（「敗者」）。「勝者」登上線維はより大きく複雑なシナプス構造を形成し、受容体の発現も多かった。

【背景】

私たちの脳は、生まれた直後には未完成で、多くの神経細胞が過剰な接続を持っています。その後の発達過程で、必要な神経のつながりだけが選ばれて残され、不要な接続は消えていきます。この仕組みは「神経回路の精緻化」と呼ばれ、記憶や学習、運動の制御など、脳の高度な機能を支える基盤となります。

生後間もない時期の小脳では、プルキンエ細胞という神経細胞に複数の登上線維が接続しますが、やがてその中から「勝者」となる 1 本の登上線維が選ばれ、他の線維（「敗者」）は次第に排除されます。

これまで、この過程で起こる電気信号の強化などの機能的な変化は詳しく調べられてきましたが、「選ばれた神経」の構造的変化については不明でした。

【研究手法】

本研究では、生後 2 週目の野生型マウスの小脳において、「勝者」と「敗者」の登上線維シナプス構造を比較するため、二つの方法を組み合わせて解析を行いました。

一つ目は連続電子顕微鏡です。これは厚さ約 80 ナノメートル（1 ミリメートルの 1 万 2500 分の 1）という非常に薄い切片を連続して 200 枚以上撮影し、それらを 3 次元的に再構成（3D 再構築）することで、シナプスの立体構造を高精度に解析する方法です。例えるなら、超高解像度のパラパラ漫画を 1 コマずつめくるように、連続した画像をつなげて立体的な形を浮かび上がらせるイメージです。

この手法によって、従来は平面でしか捉えられなかったシナプスの「立体的な広がり」や「形の違い」を正確に可視化し、比較・解析することが可能になりました。

二つ目は免疫組織化学という手法で、シナプスに存在する特定の分子（AMPA 型グルタミン酸受容体や RIM など）を蛍光で可視化し、どの分子がどこに、どれだけ存在するかを調べました。これにより、シナプスの構造だけでなく、分子的な特徴の違いも明らかにすることができました。

【研究成果】

解析の結果、「勝者」が形成するシナプスは、細胞体・樹状突起^{*8}のいずれにおいても、「敗者」に比べてより大きく、複雑な形態のシナプス構造を持っていることが明らかになりました。特に、情報を受け取る側の構造であるシナプス後肥厚（PSD）^{*9}が拡大しており、これは信号のやり取りの効率が高いことを示唆します。

さらに、シナプスに存在する AMPA 型グルタミン酸受容体の量が、「勝者」CF では有意に多く、シナプスの信号伝達能力が高められていることが分かりました。加えて、神経伝達物質の放出を調節する RIM という分子は、「勝者」の中でも特に樹状突起に移行したシナプスで特異的に多く発現していることが確認されました。

これらの結果から、「選ばれた神経接続」は構造的・分子的な強化を受けながら、他の接続に対して競争的な優位性を獲得していることが示されました。これは、脳が重要なつながりだけを残し、機能的な回路を構築する過程を具体的に裏付ける成果です。

【今後への期待】

今回の研究により、神経回路の精緻化において、「勝者」となった神経がどのように選ばれ、さらに強化されていくのか、その実態を構造と分子の両面から明らかにすることができました。

この知見は、発達障害や神経変性疾患といった、神経回路の形成や維持に異常がみられる疾患の理解にもつながり、将来的な治療戦略の基盤となる可能性があります。また、今後はこのような構造的変化

が神経活動や行動の変化とどう関係するのかを探ることで、より深いレベルでの脳の仕組みの理解が進むことが期待されます。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20H03410、JP21K06746、JP22K06784、JP20H0562814、JP21H02589)、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム (JPMJSP2119) の助成を受けたものです。

論文情報

論文名	Molecular and Anatomical Strengthening of “Winner” Climbing Fiber Synapses in Developing Mouse Purkinje Cells (発達期マウス小脳における登上線維—プルキンエ細胞シナプスの分子解剖学的強化)
著者名	新田麻子 ^{1,2} 、山崎美和子 ^{1*} 、宮崎太輔 ³ 、今野幸太郎 ¹ 、吉村榛人 ⁴ 、渡辺雅彦 ¹ (¹ 北海道大学大学院医学研究院解剖発生学教室、 ² 札幌医科大学医学部麻酔科学講座、 ³ 北海道大学大学院保健科学研究院リハビリテーション科学分野、 ⁴ 北海道大学医学部医学科) *責任著者
雑誌名	<i>The Journal of Neuroscience</i> (神経科学の専門誌)
D O I	10.1523/JNEUROSCI.2156-24.2025
公表日	2025 年 2 月 27 日 (木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 准教授 山崎美和子 (やまさきみわこ)

T E L 011-706-5030 F A X 011-706-5031 メール k-minobe@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://aande.hokkaido.university/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

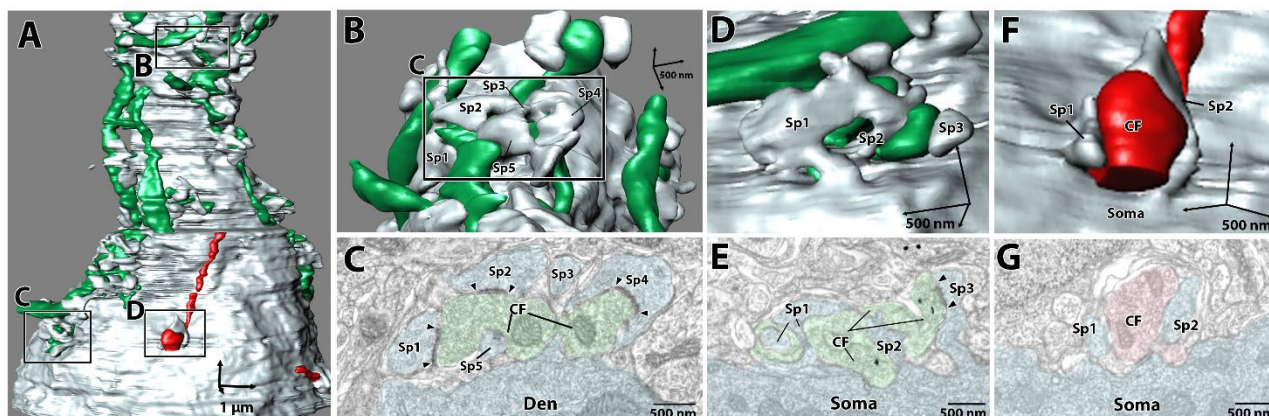


図 1. 連続電子顕微鏡法を用いた登上線維 (CF) シナプスの 3D 再構築図。

全体像 (A)、樹状突起の「勝者」登上線維 (緑、B、C)、細胞体の「勝者」登上線維 (緑、D、E)、細胞体の「敗者」登上線維 (赤、F、G)。それぞれのシナプスの電子顕微鏡像を C、E、G に示す。Sp、樹状突起がシナプスを形成する棘突起；Den、樹状突起幹；Soma、細胞体。矢頭で挟んだ黒い部分がシナプス。「勝者」CF はより複雑なシナプス構造を形成している。

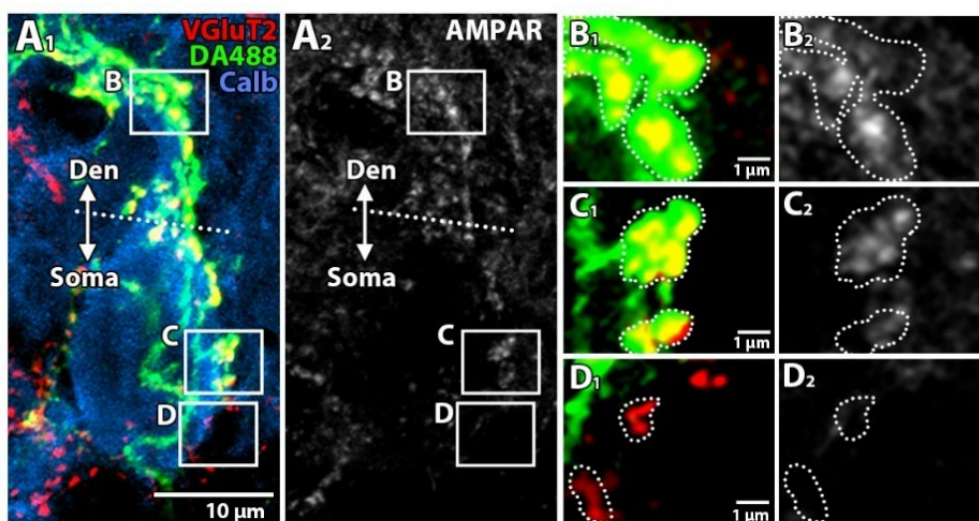


図2. 蛍光免疫組織化学による「勝者」と「敗者」シナプスの AMPA 型グルタミン酸受容体の比較。樹状突起の「勝者」(緑、B)、細胞体の「勝者」(緑、C)、細胞体の「敗者」(赤、D) 登上線維シナプスでの AMPA 受容体(AMPA)のシグナル (白)。樹状突起の「勝者」CF シナプスでは、細胞体の「敗者」CF シナプスよりも明らかにシグナルが強い。

【用語解説】

- *1 プルキンエ細胞 … 小脳に存在する大型の神経細胞で、全身の運動の制御やバランスの維持に重要な役割を担う。
- *2 登上線維 (Climbing fiber, CF) … 小脳にある神経線維で、プルキンエ細胞に強力な入力を与える特殊な神経回路。生後の発達期に1本が選ばれて強化され、他の線維は除去される。
- *3 シナプス … 神経細胞同士が情報を伝えるために接している場所。電気信号や化学物質 (神経伝達物質) を使って信号をやり取りする。
- *4 樹状突起 … 神経細胞から伸びた枝のような構造で、他の神経細胞からの信号を受け取る働きを持つ。
- *5 連続電子顕微鏡法 … 超高解像度の電子顕微鏡で多数の断面画像を取得し、立体的に細胞の構造を再構築できる技術のこと。
- *6 免疫組織化学 … 特定のたんぱく質を検出・可視化するための手法のこと。抗体と色素を使い、どの細胞や場所に分子が存在しているかを明らかにする。
- *7 AMPA 型グルタミン酸受容体 … 神経の興奮を伝えるための主要な受容体の一つで、シナプスの信号伝達の強さに関わる。
- *8 RIM … Rab3 インタラクト分子の略。神経細胞が神経伝達物質を放出する際に働くたんぱく質のこと。信号の出し方の調節に重要な関わりを持つ。
- *9 シナプス後肥厚 (Postsynaptic density, PSD) … シナプスで信号を受け取る側 (受容側) の構造で、受容体などの多くの分子が集まり、情報を効率よく伝える働きをしている。