

令和 8年 4月 9日

報道機関 各位

微小ゲノム素子・マイクロエクソンが行動を調節する
～わずか4アミノ酸ペプチドの使い方が行動を左右することを発見～

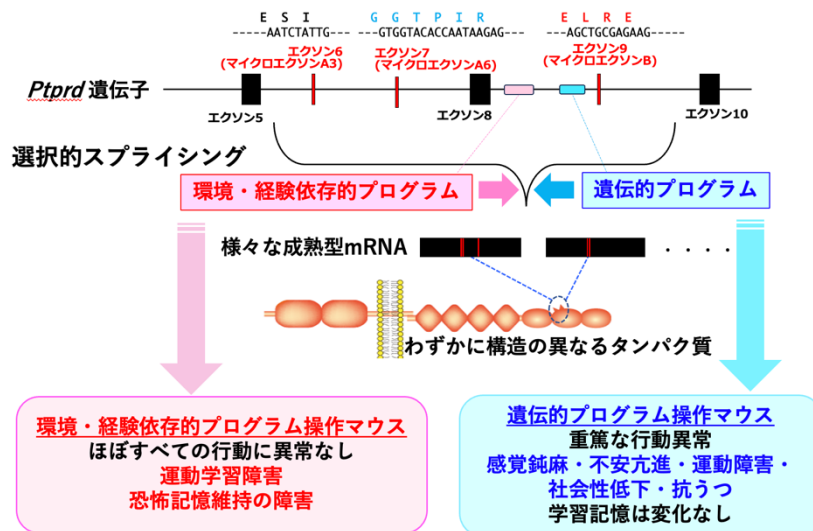
■ ポイント

- ・マイクロエクソンは 3-27 ヌクレオチドの極めて小さいエクソンであり、選択的スプライシングによって取捨選択されて mRNA に取り込まれ、タンパク質の機能を調節する微小ゲノム素子です。
- ・シナプスの形成と再編を担うシナプスオーガナイザー遺伝子 *Ptprd* は 3 つのマイクロエクソンを持ち、それらは遺伝的なプログラムと環境依存的なプログラムによって選択的スプライシングを受けることを発見しました。
- ・*Ptprd* 遺伝子の 1 つのマイクロエクソンの遺伝的な選択的スプライシングプログラムを操作したマウスは感覚、運動、情動、社会性など広範な行動に大きな異常が出ることを見出しました。
- ・同じ *Ptprd* 遺伝子のマイクロエクソンの環境依存的な選択的スプライシングプログラムを操作したマウスはある種の学習と記憶のみに異常が出ることを発見しました。

■ 概要

富山大学学術研究部医学系・今井彩子博士(現、麻布大学准教授)、吉田知之准教授らの研究グループは、シナプス^{※1}の形成と再編を担う遺伝子のもつ極めて小さいエクソン(マイクロエクソン)^{※2}の使い方が、感覚、運動、情動、社会性、学習、記憶などの広範な行動調節の鍵となることを発見しました。マイクロエクソンの調節異常と精神疾患や神経発達障害との関連が示唆されていましたが、マイクロエクソンの使い方がどのように調節されるのか、どの遺伝子のマイクロエクソンが行動調節を担うかなど、これまで多くが不明でした。今回の知見は、精神疾患や神経発達障害の発病機構の解明に繋がるだけでなく、高度で複雑なヒトの脳機能や個性を作り出す仕組みの解明に繋がるものとして期待されます。

本研究成果は、「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」に 2026 年 4 月 9 日(木)(日本時間 5:00)に掲載されました。



■ 研究の背景

動物の行動パターンがどのように形作られるのは未だ多くが謎に包まれています。おそらく、ある程度は遺伝子によって決定され、さらに環境や経験によって調節をうけると考えられます。近年、3~27塩基対の極めて短いエクソンがさまざまな遺伝子の中に発見され(ヒトではおよそ 300 程度の遺伝子にマイクロエクソンが存在)、そのほとんどが神経細胞で選択的に利用されることが分かってきました。さらに、神経発達障害や精神疾患の患者の脳内ではマイクロエクソンの使い方の変化が見出されていることから、マイクロエクソンが脳の発達や高次脳機能に関与する可能性が示唆されていました。しかしながら、マイクロエクソンが脳の中でどのように使われるのか、さらに個体レベルでどのような役割を担うのかはよくわかっていませんでした。

■研究の内容・成果

シナプスの形成と再編を担う *Ptprd* 遺伝子^{*3}には3つのマイクロエクソンが存在し、選択的スプライシング^{*4}によって 8 種類のタンパク質が作られます。マイクロエクソンの取捨選択パターンをマウス脳内のさまざまな領域や発達時期において調べたところ、個体によらず脳内の領域や発達時期に応じて固有のパターンを示すことがわかりました。このことはマイクロエクソンの取捨選択パターンが遺伝的に決められていることを示唆します。一方、神経細胞に人工的に神経活動^{*5}を惹起すると、マイクロエクソンの取捨選択パターンが変化することもわかりました。すなわち、マイクロエクソンの取捨選択パターンは遺伝的に大枠が決められており、さらに環境や経験によっても調節を受けることとなります。

Ptprd 遺伝子の持つ3つのマイクロエクソンのうちの1つであるマイクロエクソン B は 12 塩基対の長さがあり、4 アミノ酸のペプチドをコードしています。このマイクロエクソン B は遺伝的なプログラムに従って脳中のおよそ95%の成熟 mRNA に取り込まれますが、神経活動が起こると成熟 mRNA への取り込み率が低下(マイクロエクソン B のスキップ)します。これらのマイクロエクソン B の取り込みに関わる DNA 領域(遺伝的マイクロエクソン調節領域)と神経活動に依存したスキップに関わる DNA 領域(環境・経験依存的マイクロエクソン調節領域)が別個に存在することを見出し、それぞれの領域を欠いたマウス系統を作出しました。

遺伝的マイクロエクソン調節領域を欠くことによって成熟 mRNA へのマイクロエクソン B の取り込み割合が95%から平均75%程度まで低下したマウスでは、感覚の鈍磨、運動失調、不安の増加、社会性行動の低下など広範な行動の異常が観察されました。にもかかわらず、これらのマウスは学習や記憶には異常は認められませんでした(図 1A)。

一方、環境・経験依存的マイクロエクソン調節領域を欠損したマウス系統は脳内のすべての領域でマイクロエクソン B のスキップが起こらなくなりました。このマウスの感覚、運動、情動、社会性に関連した行動には目立った変化は認められませんでした。ある種の学習と記憶が選択的に障害されることがわかりました(図 1B)。

以上から、動物に固有の行動パターンや学習記憶等の経験に依存した行動パターンの変化が *Ptprd* 遺伝子のわずか4アミノ酸のペプチドをコードするマイクロエクソンの取捨選択によって調節されることが明らかになりました。

■今後の展開

マイクロエクソンは脊椎動物で特に進化をとげた新しいゲノム素子です。そのほとんどが神経細胞で利用されることから、複雑な脳構造の構築や高次脳機能への関与が示唆されてきました。本研究から、シナプスの形成と再編を担う *Ptprd* 遺伝子のマイクロエクソンの選択的スプライシング調節が動物の固有の行動パターンの形成や経験依存的な行動パターンの変化に極めて重要な役割を担うことがわかりました。ヒトの全遺伝子中の 1.3% の遺伝子(およそ 300 遺伝子)がマイクロエクソンを持つことが知られています。今後、それらのマイクロエクソンの担う役割が明らかになることが期待されます。*Ptprd* 遺伝子の変異やマイクロエクソンの調節破綻と自閉スペクトラム症などの神経発達障害との関連が報告されています。従って、神経発達障害の病態機構や創薬に関する研究への応用や、高度で複雑なヒトの脳機能や個性・性格を生み出す仕組みの理解に繋がる研究への展開が期待されます。

【用語解説】

※1) シナプス

神経細胞の間で形成される接着構造で、神経細胞間の信号伝達を担っています。脳の発達期に作られ、神経細胞のさまざまな活動等によって繋ぎ替えられます。

※2) マイクロエクソン

デオキシリボ核酸(DNA)の塩基配列のうち、最終的に成熟 mRNA に含まれ、タンパク質の合成に関わる DNA 配列部分をエクソンと呼びます。平均的なエクソンの長さはおよそ 150 塩基対ですが、3—27 塩基対の特に短いエクソンをマイクロエクソンと呼びます。

※3) *Ptprd* 遺伝子

細胞膜に運ばれて細胞と細胞の間の接着を担うタンパク質である受容体チロシン脱リン酸化酵素 δ (PTPRD) を作り出す遺伝子。特に、シナプスの形成と再編において重要な役割を担う。3 つのマイクロエクソンの選択的スプライシング(下述)によって少なくとも 8 種類のタンパク質が作られる。

※4) 選択的スプライシング

転写後の mRNA 前駆体からイントロン部分を除去して、成熟 mRNA にする過程をスプライシングと呼びます。スプライシングの中には、どのエクソンを使うかによって2通り以上の異なるパターンで成熟 mRNA を生成する場合があります、それを選択的スプライシングと呼びます。

※5) 神経活動

神経細胞が電気信号と神経伝達物質を使って情報を伝達すること。その過程で神経細胞の膜電位が変化し、遺伝子の転写、翻訳、スプライシングなどが調節されます。

【論文詳細】

論文名:

Alternative microexon splicing code for a four-amino-acid peptide of PTPRD governs behavioral development

著者:

Ayako Imai, Hironori Izumi, Nagomi Ito, Hina Ogiso, Yuki Kitajima, Shuhei Kawase, Mizuki Sendo, Kenji Azechi, Toshihide Tabata, Yumie Koshidaka, Shuya Fukai, Keizo Takao, Hisashi Mori, Tomoyuki Yoshida*

掲載誌:

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

DOI: 10.1073/pnas.2515310123.

www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2515310123

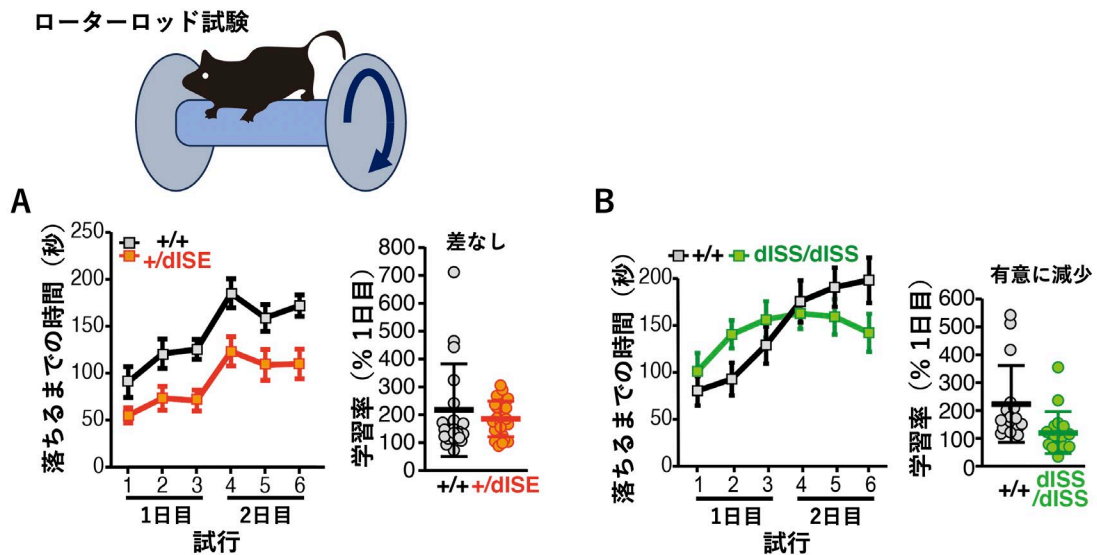


図1: *Ptprd* 遺伝子のマイクロエクソンの遺伝的選択的スプライシングプログラムを操作したマウス系統と環境・経験依存的選択的スプライシングプログラムを操作したマウス系統の運動協調と運動学習の解析 (A) 遺伝的選択的スプライシングプログラムを操作したマウス系統 (+/dISE) (A) と環境・経験依存的選択的スプライシングプログラムを操作したマウス系統 (dISS/dISS) (B) の運動協調と運動学習をローターロッド試験にて評価した。回転する棒に乗っていられる時間を縦軸 (秒)、試行回数を横軸に取ったグラフ(左)。1日目と2日目にそれぞれ3試行ずつ行った。1日目と2日目に回転棒に乗っていられる時間の比をとることにより学習率を算出した (右)。遺伝的選択的スプライシングプログラムを操作した+/dISE 系統は1日目から回転棒に乗っている時間が短く、運動協調が障害されている。しかし、試行に応じてパフォーマンスは向上し、野生型マウスと同等の学習率を示した。一方、環境・経験的選択的スプライシングプログラムを操作した dISS/dISS 系統は1日目のパフォーマンスは野生型と同等かそれ以上であったが、1日目と2日目間の学習は全く認められなかった。

本発表資料のお問い合わせ先

【研究に関すること】

富山大学学術研究部医学系

准教授 吉田 知之

TEL : 076-434-7231 Email : toyoshid@med.u-toyama.ac.jp

【広報担当】

国立大学法人富山大学 総務部総務課 広報・基金室

TEL : 076-445-6028 Email : kouhou@u-toyama.ac.jp

麻布大学 事務局教務部 入試広報・渉外課

TEL : 042-754-7111 Email : koho@azabu-u.ac.jp