

令和元年6月11日

各報道機関文教担当記者 殿

脳の機能単位「カラム構造」の形成機構を解明！

【本研究成果のポイント】

- 脳の機能単位「カラム構造」の形成機構は分かっていなかった。
- Nカドヘリンによる神経細胞間の接着力の差分がカラムの基本構造を決定することを明らかにした。
- Nカドヘリンの働きはあらゆる動物において共通していることから、ヒトの脳の形成機構の解明、神経疾患の治療、再生医療研究への応用が期待される。

金沢大学新学術創成研究機構の佐藤純教授、インペリアル・カレッジ・ロンドン（英国）の Jose A. Carrillo（ホセ A. カリーロ）教授、東京工業大学生命理工学院の鈴木崇之准教授、龍谷大学理工学部の村川秀樹准教授らの共同研究グループは、脳の解析モデルとされるショウジョウバエの脳とコンピューターシミュレーションを組み合わせ、細胞接着力の差分が脳のカラム形成において中心的な働きをすることを示しました。

私たちの脳は無数の神経細胞から成りますが、神経細胞は無秩序に配置されているわけではなく、多数の神経細胞が規則正しく集まったカラム構造を示します。カラム構造はコンピューターにおける IC チップのようなもので、脳の機能単位として働き、脳の機能を実現する上で重要な役割を果たします。しかし、その形成機構はほとんど分かっていませんでした。

また、多数の細胞が集まって何かの構造を作る時に、細胞間の接着が重要であると言われており、細胞ごとの接着力の差が私たちの体を形作る上で重要であると言われていました。しかし、細胞接着力の違いによる効果は培養細胞においては研究が進んでいますが、生体内における働きは明らかにされていませんでした。

本研究グループは、哺乳類の脳と同様にカラム構造を示すショウジョウバエの脳を用いた実験により、カラム形成において中心的な働きをする神経細胞を同定し、これら神経細胞間の接着力の差がカラムの基本的な構造を決定することを明らかにしました。

神経細胞同士の接着は N カドヘリンと呼ばれるタンパク質によって制御されますが、その働きはヒトを含めたあらゆる動物において共通していることから、本研究成果はヒトの脳の形成機構の解明、細胞接着制御を応用した再生医療研究への応用が期待されます。

本研究成果は、2019年6月7日（米国東海岸標準時間）に米国科学誌『*The Journal of Neuroscience*』のオンライン版に Early Release として掲載されました。

【研究の背景】

私たちの脳は無数の神経細胞から成りますが、神経細胞は無秩序に配置されているわけではなく、多数の神経細胞が規則正しく集まったカラム構造を示します。コンピューターにおいては無数のトランジスタが集積した IC チップが基板上に配置されていますが、それと同様に、私たちの脳においては無数の神経細胞が集積したカラム構造が脳の機能単位として働き、脳の機能を実現する上で重要な役割を果たしています。しかし、その形成機構はほとんど分かっていませんでした。ヒトを含めた哺乳類においては1つのカラムは数万もの神経細胞から成ると言われ、その形成機構の全貌を明らかにすることは非常に困難です。一方、ショウジョウバエの脳もカラム構造を示す上、1つのカラムに含まれる神経細胞の数は百程度であると言われており、ショウジョウバエはカラム構造の形成機構を調べる上で優れた実験動物であると言えます。

また、多数の細胞が集まって生体組織を作る際に、細胞間の接着が重要であると言われています。特に、接着力が異なる細胞が集まると、自発的に接着力の強い細胞が組織の内側に、接着力の弱い細胞が外側に集まることが知られており、このような接着力の差分が私たちの体を形作る上で重要であると言われていました。しかし、これまでの研究のほとんどは人工的な培養細胞系に限られており、細胞接着差分の生体内における働きは明らかにされていませんでした。細胞のこのような働きを実証するためには、生体内において細胞の接着力を変化させる必要がありますが、このような実験は非常に困難です。ショウジョウバエにおいては遺伝子操作の技術が非常に発達しているため、生体内の特定の細胞において細胞接着力を操作することが可能です。そこで本研究グループは、このようなショウジョウバエの特性を生かして、細胞接着力の差分によって脳のカラム構造が形成する仕組みを解明しました。

【研究成果の概要】

従来、ショウジョウバエの脳においてカラム構造を可視化することは困難でしたが、本研究グループは細胞接着分子の1つである N カドヘリンの局在により、ドーナツ状のカラム構造を簡単に可視化できることを見いだしました（図 a）。1つのカラムには百程度の神経細胞が含まれると考えられています。本研究グループは、カラム形成の最も初期に存在するとともに、カラム形成に必須な神経細胞を探索しました。その結果、R7、R8、Mi1 と呼ばれる3種類の神経細胞が特に重要であることを発見しました。カラム構造は幼虫の時期から形成し始めますが、最初は R7 がカラムの中心に点状に配置し、R8 がその外側にドーナツ状に、Mi1 がさらにその外側に網目状に配置します（図 b）。

そこでまず、この3つの神経細胞の配置を起点として、3次元的なカラム構造が構築されていくことを示しました。

次に、R7、R8、Mi1 から成る同心円状の初期のカラム構造の形成について調べました。

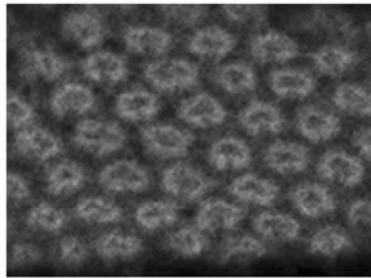
細胞接着差分仮説によると、接着力が異なる細胞が集まると、自発的に接着力の強い細胞が組織の内側に、接着力の弱い細胞が外側に集まることから、生き物の体の形成過程においては、このような細胞接着の差分が重要な役割を果たすと言われていました。私たちは、Nカドヘリンがカラムにおいてドーナツ状に局在することを見いだしていたことから、Nカドヘリンによる細胞接着の差分がカラム形成を制御しているのではないかと考えました。そこで、Nカドヘリンタンパク質を蛍光ラベルで標識し、その発現量を測定すると、R7が最も強く (+++), R8が中程度に (++)、Mi1が最も弱く (+) Nカドヘリンを産生していることが分かりました (図 b)。従って、Nカドヘリンによる接着力の順番に応じて、カラムの中心から R7, R8, Mi1 の順に配置するのではないかと考えられました。

この仮説が正しければ、人工的にNカドヘリンの産生量を操作することで、R7, R8, Mi1のカラム内における位置が変化するはずであると考え、R7, R8, Mi1の接着力を変化させることによる細胞の位置の変化を調べました。その結果、通常はカラムの中心に位置するR7の接着力を低下させるとR7の位置が外側にずれ (図 c)、R8の接着力を低下させるとR8の位置が外側にずれ (図 d)、R8の接着力を増強させるとR8の位置が内側にずれ (図 e)、カラムの外側に位置するMi1の接着力を低下させるとMi1の位置が内側にずれる (図 f) ことを実験的に示しました。

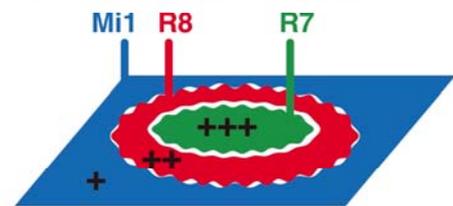
さらに、接着力の差分だけで図 bのような同心円状のパターンが説明できるのかどうか、各細胞の挙動を表現する数理モデルを用いてコンピューターシミュレーションを行った結果、R7, R8, Mi1間の接着力の順番が保持されていれば、カラムの基本的パターンを十分に説明できることが示されました。



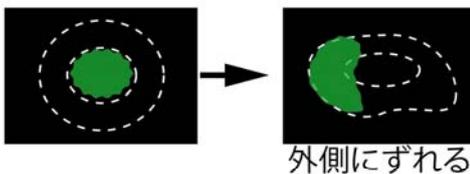
a. N カドヘリンによるカラムの可視化



b. N カドヘリンの分布

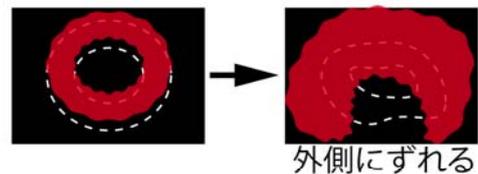


c. R7の接着力低下



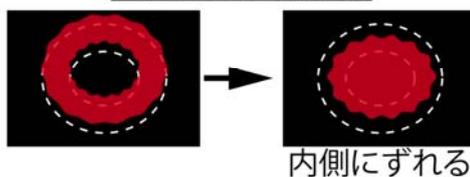
外側にずれる

d. R8の接着力低下



外側にずれる

e. R8の接着力増強



内側にずれる

f. Mi1の接着力増強



内側にずれる

【研究成果の意義】

カラムは脳の機能単位であり、神経疾患において脳の形成や脳機能の異常が生じるメカニズムを理解し、治療法などに応用する上で重要だと考えられますが、カラム形成の基本的なメカニズムはほとんど分かっていませんでした。また、細胞接着差分による生体組織の形成機構が昔からの有力な仮説として知られていましたが、生体内における実証はほとんどありませんでした。

本研究はショウジョウバエの脳において見られるカラム構造の形成過程において、細胞接着差分が中心的な働きをすることを示しました。神経細胞同士の接着はNカドヘリンによって制御されますが、その働きはヒトを含めたあらゆる動物において共通していることから、本研究成果はヒトの脳の形成機構の解明、神経疾患の治療への応用、細胞接着制御を活用した再生医療研究への応用が期待されます。

本研究は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究 (CREST) 研究領域「現代の数理科学と連携するモデリング手法の構築」(研究総括：坪井俊 武蔵野大学教授), 研究課題名「生命現象における時空間パターンを支配する普遍的数理モデル導出に向けた数学理論の構築」(研究代表者：北海道大学 栄伸一郎, 主たる共同研究者：佐藤純), 科学研究費補助金(基盤研究(B), 新学術領域研究, 特別研究員奨励費), 物質・デバイス領域共同研究拠点, 武田科学財団などの支援を受けて実施されました。

【掲載論文】

雑誌名：The Journal of Neuroscience

論文名：N-cadherin orchestrates self-organization of neurons within a columnar unit in the *Drosophila* medulla

(Nカドヘリンはショウジョウバエ視覚中枢のカラム構造において神経細胞の自己組織化を制御する)

著者名：Olena Trush, Chuyan Liu, Xujun Han, Yasuhiro Nakai, Rie Takayama, Hideki Murakawa, Jose A. Carrillo, Hiroki Takechi, Satoko Hakeda-Suzuki, Takashi Suzuki and Makoto Sato

(オレーナトルシュ, チュヤンリュウ, シュジュンハン, 中井康弘, 高山理恵, 村川秀樹, ホセ A.カリーロ, 武智広樹, 羽毛田-鈴木聡子, 鈴木崇之, 佐藤純)

掲載日時：2019年6月7日(米国東海岸標準時間)にオンライン版に掲載

DOI：https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3107-18.2019

※Early Release のため, 最終修正が加わる可能性があります。

【本件に関するお問い合わせ先】

■ 研究内容に関すること

金沢大学新学術創成研究機構

革新的統合バイオ研究コア数理神経科学ユニット・教授

佐藤 純（さとう まこと）

TEL : 076-265-2843（直通） Fax : 076-234-4239

E-mail : makotos@staff.kanazawa-u.ac.jp

※研究成果詳細は、下記 URL からご覧いただくことができます。

http://fsosato.w3.kanazawa-u.ac.jp/res_column.html

■ 広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀（かしん ゆき）

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学研究・社会共創推進部研究推進課

四十万 麻由美（しじま まゆみ）

TEL : 076-264-6186

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp