

令和2年10月28日

各報道機関文教担当記者 殿

脳の機能単位を形成する神経細胞集団の 方向と配置を制御する機構を解明

【本研究成果のポイント】

- 脳の機能単位であるカラム構造は多数の神経細胞が集まって形成されるが、その配置を制御する仕組みをショウジョウバエの脳を用いた研究により明らかにした。
- 拡散性のタンパク質である DWnt4 と DWnt10 が脳内に濃度勾配を形成することで、カラム内の神経細胞の方向が制御されることを見いだした。
- 神経細胞が決まった方向を向くことで、複数のカラムが整然と配置することが分かった。
- DWnt4 や DWnt10 の機能を阻害すると、神経細胞の方向に乱れが生じ、それによってカラムが融合し、カラムの配置に異常が生じることを明らかにした。

金沢大学新学術創成研究機構の佐藤純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を用いて、脳の機能単位であるカラム構造の方向と配置が制御される仕組みを解明しました。

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。カラム構造は脳の機能単位として働き、脳の機能を実現する上で重要です。カラムは規則正しく一定の方向性を持って配置される必要があると考えられていますが、その方向性の実体は明らかにされていませんでした。

本研究グループは、体毛など一定の方向性を持った平面的な組織に見られる「平面内細胞極性」が Wnt と呼ばれる拡散性タンパク質の濃度勾配によって制御されることを基に、脳のカラム構造にも平面内細胞極性と似た方向性制御のメカニズムが存在することでカラムの方向と配置を制御しているのではないかと考えました。そこで、ショウジョウバエにおける2つの Wnt タンパク質である、DWnt4 と DWnt10 の働きに着目して、カラム構造に与える影響を調べました。その結果、脳の腹側で産生される DWnt4 と背側で

産生される DWnt10 が拡散することで形成する脳全体にわたる濃度勾配に従って、カラムを構成する神経細胞の方向性が制御されることを見いだしました。また、DWnt4 や DWnt10 の機能を阻害すると神経細胞の方向が乱れるだけでなく、カラムの形態や配置が異常を示すことから、神経細胞が決まった方向を向くことで、複数のカラムが整然と配置することを明らかにしました (図 2)。

ヒトを含めたほ乳類の脳においてもカラム構造の方向性が存在すると考えられます。Wnt による平面内細胞極性の制御機構はハエからヒトまで共通していることから、本研究成果によって明らかとなったメカニズムがヒトの脳の形成機構においても重要な役割を果たしていることが十分に考えられます。また、このような分子機構の異常がヒトの神経疾患の原因となっていることも考えられ、疾患の原因究明の一助となりうることで期待されます。

本研究成果は、2020 年 10 月 27 日 11 時 (東部標準時間) に米国科学誌『*Cell Reports*』のオンライン版に掲載されました。

【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。個々のカラムはドーナツ状の構造を示し、これが脳内に規則正しく配置されています (図 1)。脳の機能を実現するためにはカラムが規則正しく一定の方向性を持って配置される必要があると考えられますが、そのような方向性の実体は不明でした。

一方、私たちの体毛はある一定の方向性を持って生えていますが、このような平面的な組織中の方向性「平面内細胞極性」を制御するメカニズムは、これまでショウジョウバエやマウスを用いて広く研究されてきました。中でも Wnt と呼ばれる拡散性のタンパク質の濃度勾配が細胞の方向性を制御することで平面内細胞極性が確立することが明らかになっています。

【研究成果の概要】

本研究グループは、脳のカラム構造にも平面内細胞極性と似た方向性が存在し、表皮において平面内細胞極性を制御するメカニズムがカラムの方向と配置を制御しているのではないかと考え、ショウジョウバエにおける 2 つの Wnt タンパク質である、DWnt4 と DWnt10 の働きに着目しました。DWnt4 は脳の腹側で産生され拡散することで、腹側で濃度が高く、背側で濃度が低くなるような濃度勾配を脳全体にわたって形成します。一方、DWnt10 は背側で産生され、背側で濃度が高く、腹側で低くなるような濃度勾配を形成します。

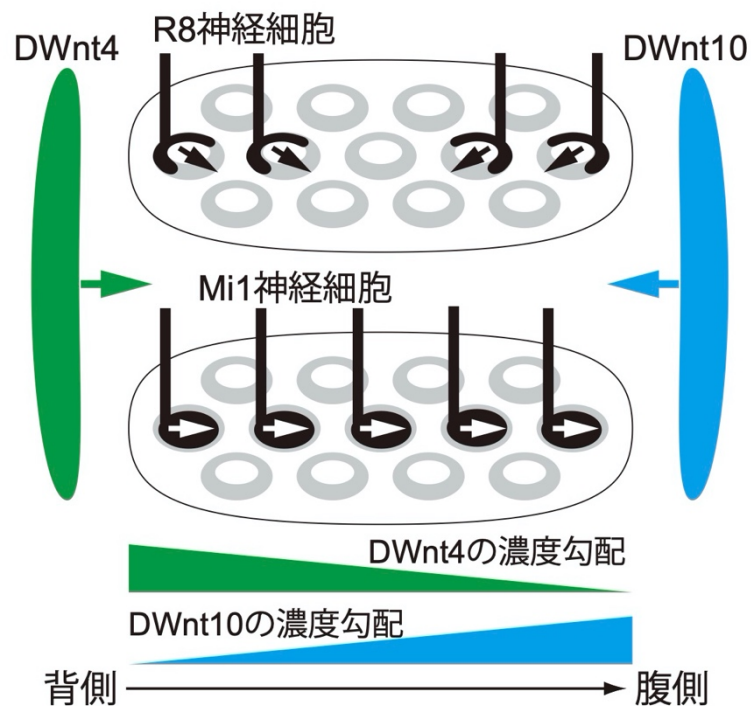


図 1. 神経細胞とカラムの極性

個々のカラムはドーナツ状の構造が縦方向につながった形状をしており、これが脳内に規則正しく配置されています。1つのカラムには100程度の神経細胞が含まれていますが、本研究ではR8およびMi1と呼ばれる2種類の神経細胞に着目しました。R8は脳の腹側では背側を向き、逆に脳の背側では腹側を向くという一定の方向性を示します。一方、Mi1は脳の全体にわたって背側を向くという一定の方向性を示します。

本研究グループは変異体や遺伝子組換え系統を用いることによってDWnt4やDWnt10の機能を阻害したり、人工的に活性化させたりすることで、これら神経細胞の決まった方向性が乱れることを見いだしました。またこの時、神経細胞の方向が乱れるだけでなくカラムの形態や配置が異常を示すことから、神経細胞が決まった方向を向くことで、複数のカラムが整然と配置することを明らかにしました(図2)。

以上の結果から、DWnt4とDWnt10の濃度勾配に従ってカラムを構成する神経細胞の方向性が制御され、最終的にカラムの形態や配置が制御されると考えられます。

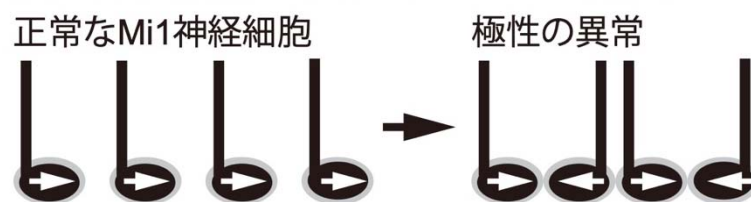


図 2. 神経細胞の極性とカラムの配置
神経細胞の極性異常によってカラムが融合する

【研究成果の意義】

カラム構造はヒトを含めたほ乳類の脳にも見られますが、これらのカラム構造に方向性が存在するかどうかは現時点では未解明です。しかし、Wntによる平面内細胞極性の制御機構はハエからヒトまで共通しているため、本研究成果によって明らかとなったメカニズムがヒトの脳のカラム構造においても適用され、ヒトの脳の形成機構において重要な役割を果たしていることは十分に考えられます。また、これら分子機構の異常によってカラムの形態・配置に異常が生じれば、脳の機能においても不具合が生じ、ヒトの神経疾患の原因となっていることも考えられます。

本研究は、科学技術振興機構（JST）CREST「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），文部科学省科学研究費補助金（新学術領域研究），日本学術振興会科学研究費助成事業（基盤研究（B））物質・デバイス領域共同研究拠点，武田科学振興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：Cell Reports

論文名：DWnt4 and DWnt10 globally regulate the morphogenesis and arrangement of the columnar structures through Fz2/PCP signaling in the *Drosophila* medulla

（DWnt4 と DWnt10 はショウジョウバエ視覚中枢において Fz2/PCP シグナルを介してカラム構造の形態と配置を広範囲に制御する）

著者名： Xujun Han, Miaoxing Wang, Chuyan Liu, Olena Trush, Rie Takayama, Takaaki Akiyama, Toshiki Naito, Takeshi Tomomizu, Kousuke Imamura and Makoto Sato

（シュジュンハン，ミャオシンワン，チュヤンリュウ，オレーナトルシュ，高山理恵，秋山貴明，内藤寿稀，友水豪志，今村幸祐，佐藤純）

掲載日時：2020年10月27日11時（東部標準時間）にオンライン版に掲載

DOI： <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108305>

【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

■ 広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

本田 彩子（ほんだ あやこ）

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