

令和 7 年 8 月 25 日

各報道機関文教担当記者 様

“脳の配線スイッチ”のオン・オフを“見える化” —ショウジョウバエで分子の働きを初めて可視化—

【本研究成果のポイント】

- 多数の神経細胞が集まって脳の機能単位である“カラム構造”を形成する仕組みを明らかにした。
- 分子スイッチとして働く Ephrin の“オン・オフ”を見分ける抗体を開発し、カラムの内外での状態変化を“見える化”した。
- Ephrin がリン酸化（スイッチ ON）されると、神経細胞の“配列や境界”が変化し、正確な神経回路の形成が促進されることを実証した。
- この分子スイッチの仕組みは通常とは異なる“逆流型シグナル伝達”に依存しており、脳の高次な配線設計の原理解明につながる新発見となった。

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、**脳研究の代表的なモデル生物であるショウジョウバエを用いて、脳の機能単位であるカラム構造の形成を制御する分子メカニズムを解明しました。**

私たちの脳は、無数の神経細胞から成り立っていますが、これらの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ることでカラム構造が形成されます。カラム構造は脳の“機能単位”として働き、複雑な脳の働きを支える重要な構造です。本研究では、カラムの内側と外側を正しく区別し、神経細胞の配列や境界を精密に制御する仕組みの全容解明を目指しました。

研究グループは、分子スイッチとして働く Ephrin に着目し、その“オン・オフ”状態を見分ける抗体を開発。これにより、カラムの内外での Ephrin の状態変化を世界で初めて“見える化”することに成功しました（図参照）。さらに、さまざまな実験を組み合わせ検証した結果、Ephrin がリン酸化（スイッチ ON）されることで、神経細胞の配列や境界が変化し、正確な神経回路の形成が促進されることを実証しました。

Ephrin はハエだけでなく、マウスやヒトにも存在する重要な分子です。今回明らかになった脳の配線機構は、進化を超えて動物全体に共通する可能性が高く、今後、ヒト脳の発達や再生医療、神経疾患の研究にも大きなインパクトをもたらすことが期待されます。

本研究成果は、2025 年 8 月 13 日（米国時間）に米国科学誌『*Science Advances*』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、数十億もの神経細胞が複雑に結びつき、思考や記憶、感覚、運動など高度な機能を担っています。こうした脳の高度な情報処理能力は、個々の神経細胞がバラバラに活動しているのではなく、多数の神経細胞が「機能単位」として集まり、ネットワークを構築することで生まれています。その“機能単位”が「カラム構造」です。

カラム構造とは、神経細胞が規則正しく垂直方向に配列し、脳内に「柱」のようなユニットを多数形成している状態を指します。これは哺乳類の大脳皮質や昆虫の視覚系など、種を超えて広く観察される普遍的な脳構造です。

一方で、「**どのようにして多数の神経細胞が正確なカラム構造を形成し、それぞれのカラムが秩序をもって配列されるのか**」——その分子メカニズムは長年、脳科学・発生生物学の大きな謎でした。特に、「カラム構造の内側と外側をどのように区別し、神経細胞どうしの境界や配置を精密にコントロールするのか？」という問いは、ヒトを含む高等動物の脳機能を理解する上でも重要なテーマです。

近年、**ショウジョウバエ**は「脳の配線設計図」を調べる上での理想的なモデル生物として、注目を集めています。ハエの脳（特に視覚中枢）は、ヒトの大脳皮質に似たカラム状構造を持ち、複雑な神経回路形成の研究に大きな強みを発揮します。さらに、ハエで明らかになった多くの分子やシグナル経路が哺乳類、ヒトにも共通することが次々と明らかになっています。

脳の発生過程において、細胞どうしの「境界形成」や「位置合わせ」を制御する分子として **Eph/Ephrin ファミリー**が知られています。これらは細胞膜上に存在し、隣接細胞間で双方向に情報を伝える“細胞間コミュニケーションの要”とされています。特に、Ephrin のリン酸化は、分子スイッチとして細胞の行動を制御する重要な現象ですが、これが“どの細胞集団で、どのタイミングで ON/OFF になるのか”、実際に生体内でダイナミックに観察する方法はこれまで存在しませんでした。

本研究グループは「カラム構造形成の分子基盤」を明らかにするため、ハエの脳において Ephrin のオン・オフ状態を“見える化”する新規技術の開発に挑戦しました。

【研究成果の概要】

私たちはまず、**Ephrin のリン酸化状態（＝分子スイッチの ON/OFF）を区別する抗体**を新たに開発しました。この「Ephrin リン酸化抗体」を用いることで、ショウジョウバエ脳内の Ephrin 活性を高精度に“可視化（見える化）”することが可能となりました。

免疫染色やイメージング解析を通して、Ephrin のリン酸化（ON 状態）はカラム構造の内外で明確な違いを示すことを明らかにしました（図参照）。すなわち、カラム内部の神経細胞群で Ephrin のリン酸化レベルが高く、外側や境界部では低い、という“局在的な分子スイッチ”の存在が観察されたのです。これは、脳の発生過程でカラムの内外を区別し、神経細胞が正確な位置・順番で並ぶ仕組みを初めて直接捉えた成果です。さらに、Ephrin シグナル伝達を人為的に操作する実験を行った結果、Ephrin のリン酸

化が障害されると、神経細胞の配列が乱れたり、カラムの境界が不明瞭になる現象が確認されました。逆に、Ephrin の活性を高めると、カラム構造の形成が促進され、神経細胞の配置もより精密になることが分かりました。

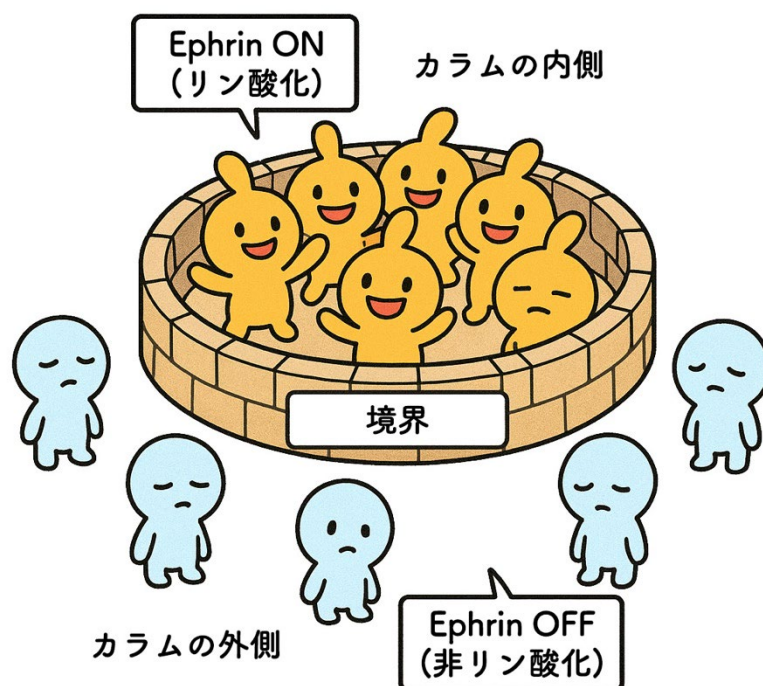


図 Ephrin スイッチの ON/OFF がカラムの内側と外側の境界を形作る

この分子スイッチの ON/OFF 制御には、**従来とは逆方向（リバース）のシグナル伝達**——すなわち、“逆流型”の経路が中心的役割を果たしていることも突き止めました。具体的には、Ephrin が細胞内の Src キナーゼ、Rac1 などの因子を介してシグナルを伝え、神経細胞の形態変化や細胞間の接着・分離をダイナミックに制御していることを明らかにしました。

本研究の技術的ブレイクスルーは、**Ephrin リン酸化抗体の開発**と、それを活用したカラム内外での分子スイッチの“見える化”です。これにより、従来はブラックボックスだった「脳の機能単位が形作られる瞬間」を分子レベルで直接観察できるようになりました。

【研究成果の意義】

本研究は、ショウジョウバエ脳におけるカラム構造の形成機構を分子レベルで明らかにし、**Ephrin のリン酸化による分子スイッチの ON/OFF 制御が、神経細胞の精密な配置や境界形成のカギとなっていることを世界で初めて実証**しました。特筆すべきは、Ephrin のリン酸化状態を可視化する抗体を開発したことで、「**分子スイッチが動作する瞬間**」を**脳の発生現場で直接観察できるようになった点**です。

この技術的ブレイクスルーは、従来はブラックボックスだった「神経回路の設計図が実際に形になる過程」を可視化し、定量的・空間的に解析するための強力なツールとな

ります。特に、細胞間のコミュニケーションを担う Eph/Ephrin システムの“逆流型シグナル伝達（リバースシグナル）”が、脳の高次な配線設計の根幹原理として働いていることを示した点は、神経発生学の分野に新たな視座をもたらします。

本研究の意義はショウジョウバエというモデル生物の枠を超えて、**進化的に保存された分子ネットワークの働きが、哺乳類やヒトにおいても脳回路形成の基本原理として機能している可能性を示唆**する点にあります。Eph/Ephrin はヒト脳やマウス脳でも同様の発現パターンや機能が報告されており、今後は高等動物の脳発生や再生医療・神経疾患の病態解明にも応用されることが期待されます。

また、「分子スイッチの ON/OFF を可視化する」という新しい解析手法は、神経回路のみならず、組織発生や細胞移動など多様な生命現象のダイナミクス解明にも波及効果を持ちます。特に、Eph/Ephrin による細胞境界制御の仕組みは、臓器形成、がんの進展、再生医療など幅広い分野への応用が見込まれています。

さらに、脳の「設計図」や「配線原理」を分子レベルで解明することは、**AI やロボティクスなど“人工知能の回路設計”へのフィードバック**としても今後インスピレーションを与えることが期待されます。生物が進化の過程で獲得してきた“効率的なネットワーク形成原理”を、人工システムの設計に活かす——そんな“生物発想のイノベーション”を生み出す基礎となる成果です。

本研究によって明らかになった「脳の機能単位形成を制御する分子スイッチの見える化」は、今後の神経科学、発生生物学、そして生命科学全体の進展に大きなインパクトをもたらすと考えられます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（学術変革領域研究）、日本学術振興会科学研究費助成事業（基盤研究（B））の支援を受けて実施されました。

【掲載論文】

雑誌名：*Science Advances*

論文名：Src/Fas2-dependent Ephrin phosphorylation initiates Eph/Ephrin reverse signaling through Rac1 to shape columnar units in the fly brain

（Src/Fas2 による Ephrin のリン酸化が Eph/Ephrin 逆シグナルおよび Rac1 を介してショウジョウバエの脳におけるカラム構造形成を制御する）

著者名：Miaoxing Wang, Xujun Han, Yunfei Lee, Rie Takayama, and Makoto Sato

（ミャオシンワン、シュジュンハン、ユンフェイリー、高山理恵、佐藤純）

掲載日時：2025 年 8 月 13 日（米国時間）にオンライン版に掲載

DOI：<https://doi.org/10.1126/sciadv.adv7490>

【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

真理探究研究コア 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

金沢大学研究推進部研究支援課

山本 由紀子（やまもと ゆきこ）

TEL : 076-264-5296

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