

神経回路の形成メカニズムを探る

見学美根子 KENGAKU Mineko

脳科学総合研究センター 神経分化修復機構研究グループ
神経細胞極性研究チーム チームリーダー

「顕微鏡で脳の神経回路を見てみると、本当に美しく、感動します。こんなに美しいものがどのようにしてできるのか、そのメカニズムを知りたいのです」と見学美根子チームリーダーは語る。脳ができるときには、さまざまな種類の数百億個の神経細胞が生まれ、それぞれが機能する位置へ移動し、正しい方向へ突起を伸ばしてほかの神経細胞とつながり合い、神経回路が形成されていく。神経細胞極性研究チームは、主に小脳を研究対象にして神経回路の形成メカニズムを探っている。その研究は、細胞を移植して神経回路を再構築させる再生医療や、神経系の難病の原因解明と治療に貢献すると期待されている。

神経細胞は働くべき場所へ移動する

神経細胞は、電気信号を発生する細胞で、核を含む細胞体から2種類の突起が伸びている。一つは、電気信号をほかの細胞へ伝える軸索と呼ばれる長い突起。もう一つは、電気信号をほかの細胞から受け取る樹状突起と呼ばれる複雑に枝分かれた突起である。このような神経細胞がヒトの脳には数百億個あり、それらが正確に“配線”されて精密な神経回路が形成され、電気信号をやりとりすることで、さまざまな機能を発揮している。

膨大な数の神経細胞が正確に効率よく“配線”されるには、さまざまな種類の神経細胞が、それぞれの機能する場所に配置され、正しい方向へ軸索や樹状突起を伸ばして、ふさわしい相手の神経細胞と結合しなければならない。ただし、神経細胞は機能する場所で生まれるわけではない。神経細胞は、生まれた場所から機能する場所へ正確に移動していかなければならない。なぜ、神経細胞は自分の進むべき道を正確に歩いていけるのだろうか。そして、どのような仕組みで正しい方向へ軸索や樹状突起を伸ばし、ふさわしい相手の神経細胞と結合して、神経回路を形成するのだろうか。

直角に曲がる神経細胞

見学チームリーダーは、小脳を主な研究対象に



して、神経回路がつけられる仕組みを解き明かそうとしている。小脳には、プルキンエ細胞や顆粒細胞など大きく分けて5種類の神経細胞があり、分子層・プルキンエ細胞層・顆粒層という3層構造をつくっている(図1)。分子層では、平行線維と呼ばれる顆粒細胞の軸索が、プルキンエ細胞の扇状の樹状突起と垂直に交わっている。その分子層の下にプルキンエ細胞の細胞体が並んだ層、さらにその下に顆粒細胞の細胞体が並んだ層がある。「小脳はまるで美しい織物のような構造をつくっているのです」と見学チームリーダーは表現する。この小脳の神経回路ができるとき、顆粒細胞の細胞体は、その両側から軸索を伸ばして平行線維をつくりながら分子層を平行移動する。やがて直角に方向転換して下降し、プルキンエ細胞層を通り過ぎ顆粒層にたどり着く(図2)。

見学チームリーダーらは、この顆粒細胞が直角に曲がる現象に注目した。「できたばかりの顆粒細胞を取り出してシャーレで培養すると、顆粒細胞は軸索を伸ばした後、やがて直角に曲がります。従って、顆粒細胞自体に直角に曲がる遺伝的メカニズムが備わっていると考えられます。私たちはそのメカニズムを解明するために、顆粒細胞の中で、曲がる前には発現していなくて、曲がった直後から発現するタンパク質を探しました」

こうして2002年、見学チームリーダーらはDNERというタンパク質を発見した。しかし、その後の研究により、DNERは顆粒細胞よりもプルキンエ細胞で強く発現していることが分かった。DNERは顆粒細胞が直角に曲がる時に必要なタンパク質ではなく、プルキンエ細胞で何か重要な働きをしているらしい。DNERは細胞膜に埋め込まれた膜タンパク質で、その一部を細胞の外側へ突き出している。その外側に突き出した部分の分子構造から、DNERはNotchというタンパク質と結合することが推定された。Notchも膜タンパク質で、細胞外から情報を受け取る受容体として、昆虫や脊椎動物を含むあらゆる動物の体がつくられるとき、重要な役割を果たしていることが知られている。

神経細胞をつくる元の細胞である神経幹細胞にもNotchが発現している。神経幹細胞から神経細胞ができると、その細胞膜からある種のタンパク質が突き出て、周りにある神経幹細胞のNotchと結合し、情報を伝える。するとその神経幹細胞はグリア細胞へ分化する。グリア細胞は、脳・神経系をつくる細胞のうち、神経細胞でないものの総称で、神経細胞の働きを支援している。ヒトの脳には神経細胞の約10倍もの数のグリア細胞があると推定されている。「先に神経細胞に分化した細胞は、周りの神経幹細胞のNotchに働き掛けて、“もう神経細胞は足りているから、グリア細胞になりなさい”という指令を送るわけです。このような仕組みで神経細胞とグリア細胞の数のバランスが保たれます。昆虫やマウスを使った遺伝子操作の実験でNotchの働きを抑えると、神経細胞だらけになって発生の初期に死んでしまうことが知られています」

DNERはグリア細胞の成長を促す

DNERが現れるのは、神経幹細胞から神経細胞とグリア細胞への分化が終了した後である。ではDNERはどのような働きをしているのだろうか。プルキンエ細胞のDNERは、その周囲にあるバグマングリアというグリア細胞のNotchに結合し、情報を伝えることを見学チームリーダーらは突き止めた(図3)。さらに、DNERができなくなったマウスは、バグマングリアの突起形成が進まず、小脳の神経回路の発達が著しく遅れることも確かめられた。

プルキンエ細胞は平行線維から情報を受け取るために、樹状突起を分子層へと伸ばしていく。そのときプルキンエ細胞はたくさんのDNERをつくり、バグマングリアのNotchに結合して指令を伝え、

図1 小脳の構造

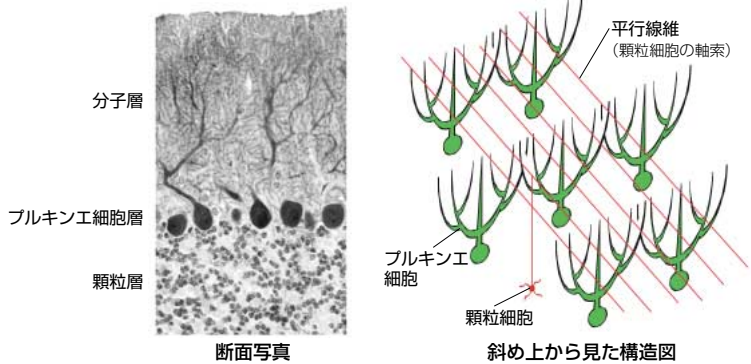
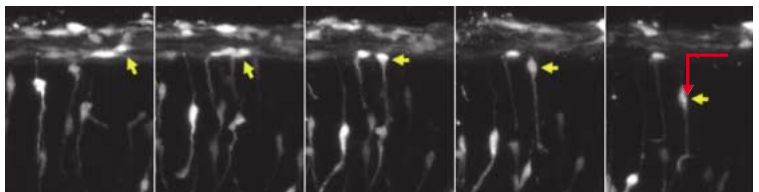


図2 直角に曲がり、下降する顆粒細胞



顆粒細胞を光るようにして、小脳の切片を顕微鏡下で培養しながら、断面を数時間連続撮影した画像。

その成長と突起形成を促すのだ。そしてバグマングリアの突起を足場にして、プルキンエ細胞は樹状突起を分子層へ伸ばしていくと考えられる。さらにバグマングリアの突起は、顆粒細胞が直角に曲がった後に顆粒層へ下降するための足場としても、その移動を支援しているらしい。

「個々の神経細胞が、どのような突起を伸ばすかは、顆粒細胞やプルキンエ細胞といった細胞の種類によって遺伝的なプログラムが決められています。しかし、細胞がどちらの方向へ移動するか、突起をどちらの方向へ伸ばすかを決めるには、外部からの情報が必要です。遠くの細胞や周りの細胞が分泌したタンパク質などに引き付けられたり、反発したりして、方向を変えていきます」

ただし、脳は神経細胞やグリア細胞の突起ですき間なく埋め尽くされている。神経回路ができるには、細胞同士が突起を伸ばす場所を取り合ったり譲り合ったり、ある細胞の突起の伸展を別の細胞が支援したりする相互作用が必要だ。そのときDNERとNotchのように隣り合う細胞同士に働く接触型の情報伝達も重要だと考えられる。「DNERは今のところ脊椎動物にしか見つかっていません。進化の過程で脳の細胞の種類が膨大に増えたことで、突起のパターンを微調整するDNERのような接触型の情報伝達が必要になった可能性があります」

細胞同士は、情報が広く伝わる分泌型や、近隣

に細かい指令を出す接触型の情報伝達方法を組み合わせてコミュニケーションしながら、高度な機能を発揮する神経回路をつくっていくのだ。

DNERは脳皮質などの神経細胞でも発現が見られる。そこでも突起形成の調整を行っているのかどうか、見学チームリーダーらは研究を続けている。

神経系の難病治療への貢献

「DNERを発見したとき、真っ先に調べたのが、このタンパク質をつくる遺伝子が神経系の難病の原因遺伝子になっていないかです。残念ながら関連性は見つかりませんでした。神経回路形成に関する研究の中から、現在は原因が分からず、良い治療法がない神経系の難病の原因遺伝子が見つかる可能性があります」

神経細胞の移動の異常や層構造がうまくできないことが原因で、精神発達障害やてんかん、運動障害が起きることが知られている。また、樹状突起の形成の異常が、神経系の難病の原因になっている可能性もある。それらの原因遺伝子が見つれば、根本治療への道が開ける。神経回路形成に関する研究は、脳の再生医療への貢献も期待されている。現在、機能が失われた脳や脊髄の組織に神経幹細胞などを移植して、組織を再生させる研究が盛んに行われている。「神経幹細胞などを移植するだけで、ある程度、機能が回復できる場合があります。しかし完全に機能を回復させるには、神経回路を再構築することが必要です。私たちの研

究は、そのための基礎知識を提供できるはずですよ」

現象の再発見の時代

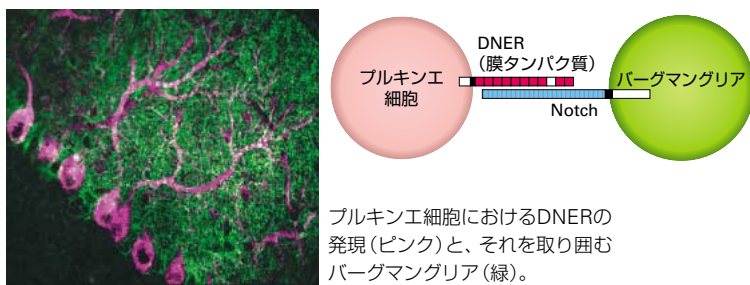
さて、見学チームリーダーらは、もともとの疑問である小脳の顆粒細胞が直角に曲がるメカニズムを、今後、どのような方法で解明しようとしているのだろうか。「今は現象の観察に立ち返ろうと考えています。顆粒細胞は曲がる瞬間、細胞体が丸くなり、たくさん突起を出してどちらの方向へ行くかを模索するのかもしれませんが。あるいは、いきなりある方向へ1本の突起を出して曲がるのかもしれませんが。それを観察することで、直角に曲がる仕組みをある程度推測できます」

見学チームリーダーは、「今は現象の再発見の時代です」と続ける。「従来、組織を薄い切片にして薬品などで固定した、死んだ細胞の動きの痕跡を観察していました。しかし最近の顕微鏡技術の進歩により、脳の組織を厚くスライスして培養しながら観察したり、生きた動物の脳の表層を直接観察して、組織の中で細胞が動いている様子を、高倍率でとらえられるようになりました。神経回路の形成について、多くの疑問がだんだん解明されてきましたが、実は、細胞がどんなダイナミックな動きをしているのか、まだよく分かっていません。組織の中の細胞の振る舞いをつぶさに観察することで、興味深い現象がたくさん見つかると、新たな疑問が生まれてくるでしょう。そこから神経回路形成の全体像が明らかになるはずですよ」

明日死ぬつもりで生き、永遠に生きるつもりで学ぶ——見学チームリーダーの信条である。

「大学院のときに出会った、マハトマ・ガンジーの言葉です。顕微鏡で神経回路を見ると、本当に美しい。しかも、その美しさには意味がある。機能を実現するため、無駄のない究極の形をしているはずですよ。私はその美しさのからくりを知りたいのです。これまでいくつかの小さな発見をしましたが、決して目標にたどり着いたという感じはしません。学問に終わりはなく、自分が研究できる時間はごく限られていますが、毎日一歩ずつでも目標に近づきたいという思いで研究を続けています」

図3 DNERの発現



明日死ぬつもりで生き、
永遠に生きるつもりで学ぶ。
マハトマ・ガンジーのこの言葉を信条にして
神経細胞の美しさのからくりを知るために
日々研究を続けています。

関連情報：

- 2005年6月20日プレスリリース (<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2005/050620/index.html>)
- 「小脳ニューロン・グリアの細胞形態形成を制御する細胞間相互作用」『神経研究の進歩』Vol. 49 No. 1 (2005)
- 「小脳顆粒細胞の移動」『蛋白質 核酸 酵素』Vol. 49 No. 3 (2004)