

神経突起はなぜ正しい相手にたどり着けるのか



上口裕之 KAMIGUCHI Hiroyuki

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
神経成長機構研究チーム チームリーダー

**私のモットーは、
神経細胞の軸索が伸びるメカニズムを、
なるべく少ない数の分子で
単純明快に説明することです。**

私たちがものを見たり、聞いたり、考えたり、手足を動かしたりできるのは、脳神経系にある膨大な数の神経細胞が精緻に連絡し合って神経回路をつくり、情報をやりとりしているからだ。神経回路ができるとき、神経細胞から突起が少しずつ伸びていって目的の相手にたどり着き、連絡する。上口裕之チームリーダーたちは、神経の突起が正しい道を歩むメカニズムを解明し、脳や脊髄の疾患により傷付いた神経回路を再生する技術の開発を目指している。

成長円錐が前進する基本メカニズム

神経細胞には、相手に情報を伝える軸索と呼ばれる長い突起と、情報を受け取る樹状突起という短い突起がある。私たちの体で一番長い軸索は、足の指から首までをつなぐもので、大人では1m以上の長さがある。一方、神経細胞の本体である細胞体の直径はわずか0.01~0.02mmほど。神経細胞は細胞体の数万倍以上の長さの軸索を、目的の場所へ伸ばすことができるのだ。

どのような仕組みで、それが可能となるのか。神経細胞の軸索が伸びるとき、円錐状の先端部がアメーバのように運動しながら進む。この先端部を「成長円錐」と呼ぶ(表紙・図1)。この成長円錐にこそ、軸索が正しい道を進む仕組みが秘められている。

「私のモットーは、神経細胞の軸索が伸びるメカニズムを、なるべく少ない数の分子で単純明快に説明することです」。こう語る上口チームリーダーは2000年、成長円錐が前進する基本メカニズムを発表した(図2)。「前進するための基本要素は自動車と同じ、エンジン・タイヤ・クラッチです」

エンジンは、ボール状のタンパク質が数珠つながりになったアクチン線維とそれを動かすモーター分子。アクチン線維は、成長円錐の先端でボールが次々と数珠状につながり、ベルトコンベヤーの

ように後ろへ移動し、数珠がほどけるようにボールが離れていく。タイヤはL1などの接着分子。細胞膜を貫通して外部の“路面”に接着する。このエンジン(アクチン線維)とタイヤ(接着分子L1)がクラッチ分子でつながると、タイヤがエンジンによって後方へ引っ張られる。

後方に引っ張られたタイヤはその後、どうなるのだろう。「私は接着分子L1が細胞の中に取り込まれることを発見しました。外部と接着するための接着分子が、なぜ内部に取り込まれるのか、とても不思議です。調べてみると、成長円錐の後方で取り込まれ、前方に運ばれていました。エンジンで後方に引っ張られたタイヤ(接着分子L1)は、内部に取り込まれ、前方に戻されて再利用される。その結果、タイヤが循環しながら成長円錐は前に進むのです」

成長円錐はどのように曲がるのか

では、成長円錐はどのようにして正しい道を進むのか。その道のりには何箇所か中継点があって、そこにある細胞から、成長円錐を引き寄せる誘引性ガイダンス分子や、退ける反発性ガイダンス分子が放出される。そのガイダンス分子の情報を成長円錐が読み取り、中継点の方へ曲がったり反対方向へ曲がったりして、正しい道を進んでいく。

中継点から放出されたガイダンス分子は、拡散して濃度が少しずつ薄くなる。例えば、成長円錐の右側遠方から誘引性ガイダンス分子が放出されていると、成長円錐の表面では、右側の濃度が左側よりわずかに高くなる。そのわずかな濃度差を何らかの方法で感知して、成長円錐の内部では右側でカルシウムイオン(Ca^{2+})の濃度が高くなり、右側に曲がる(図3左)。

カルシウムイオンは、細胞内部の情報伝達物質として働くことが知られている。「しかし、なぜカルシウムイオン濃度が高くなった側に曲がるのか、具体的にどのような方法で成長円錐は曲がるのか、それが長年の謎でした」

成長円錐が前進する基本メカニズム(図2)によると、曲がる方法には三つの可能性が考えられる。曲がる側で、エンジンが活発になること、クラッチの接続頻度が高まること、タイヤの再利用効率が向上することだ。

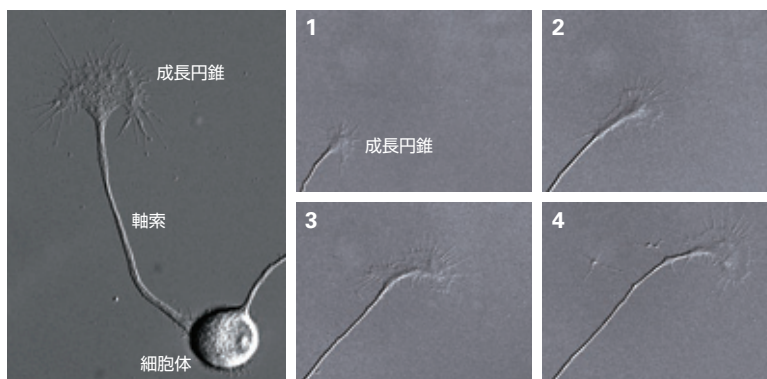


図1 成長円錐

軸索の先端部の成長円錐がアメーバのように前進して軸索が伸びる。最終的には、目的の神経細胞にたどり着き、シナプスと呼ばれる連絡構造をつくる。

2006年、上口チームリーダーたちは、この三つの可能性を調べた結果、誘引性ガイダンス分子によって成長円錐が曲がる場合、タイヤの再利用効率が向上する可能性が高いことを突き止めた。

タイヤは小胞によって運ばれ再利用される。研究チームは、カルシウムイオン濃度が上がった側の先端へ小胞が移動していくこと、先端へ移動した小胞が細胞膜と融合・一体化(エキソサイトーシス)する様子を独自の顕微鏡システムを使って観察することに成功したのだ(図4・図5)。「タイヤの役目をする接着分子そのものの動きは観察できていないのですが、小胞によって接着分子が先端に運ばれ、小胞が細胞膜と融合・一体化することで接着分子を細胞膜に貫通させる、つまりタイヤを再利用

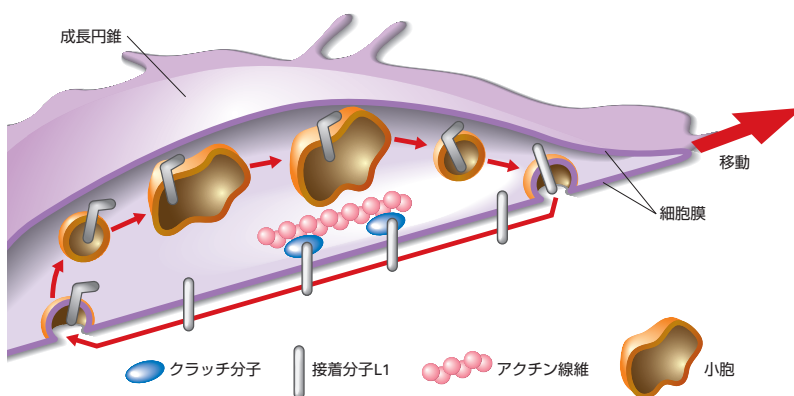


図2 成長円錐が前進する基本メカニズム

成長円錐の内部を示した断面図。タイヤ(接着分子L1)がクラッチ分子によりエンジン(アクチン線維)とつながると、後方に引っ張られる。後方に移動したタイヤは小胞(細胞膜の袋)として内部に取り込まれ、前方に戻されて再利用される。このようにタイヤが循環しながら成長円錐は前進する。

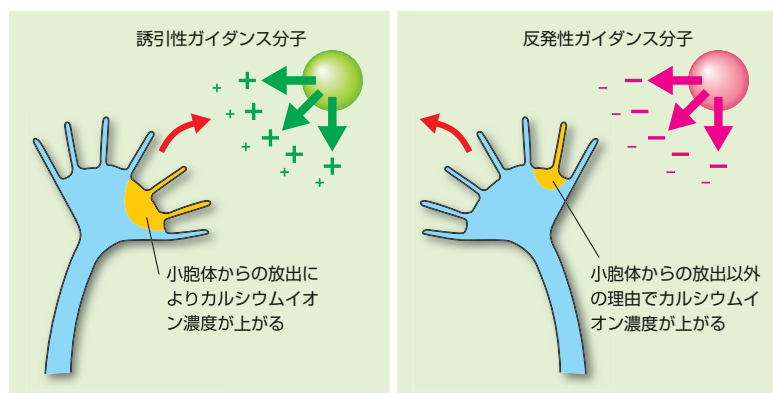


図3 ガイダンス分子

右側から誘引性ガイダンス分子が放出されていると、成長円錐の内部では右側でカルシウムイオン濃度が高くなり、右側に曲がる(左図)。右側で反発性ガイダンス分子が放出されている場合にも右側でカルシウムイオンの濃度が高くなるが、反対の左側へ曲がる(右図)。誘引と反発では、カルシウムイオンの供給源が違うことを、神経成長機構研究チームは突き止めた。

していると考えられます。一方の側にたくさん小胞を運ぶことで、成長円錐は曲がるのです」

しかし、反発性ガイダンス分子によって成長円錐が曲がる場合には、違う方法を用いていることも、研究チームは明らかにした。「破傷風毒素を与えると、小胞が細胞膜と融合・一体化できなくなります。すると、誘引の場合は曲がることができなくなります。しかし、反発の場合には曲がるができます。今まで誘引と反発は、向きは異なるけれど同じ方法で曲がると考えられていましたが、違うのです。反発では、エンジンやクラッチなどが関係しているのかもしれませんが」

不思議なことに、成長円錐が反発性ガイダンス分子に遭遇した場合にも、ガイダンス分子の濃度が高

い側でカルシウムイオン濃度が上がる。この場合には、カルシウムイオン濃度が低い側へ成長円錐は曲がる(図3右)。誘引の場合はカルシウムイオン濃度の高い側へ曲がり、反発の場合は低い側へ曲がるのだ。

この謎についても、神経成長機構研究チームはすでに2005年に解明している。「誘引と反発ではカルシウムイオンの供給源が違うんです。細胞内には小胞体というカルシウムイオンが入った袋があり、そこからカルシウムイオンが出てくると、誘引となります。それ以外の理由でカルシウムイオン濃度が上がった場合、例えば細胞の外部からカルシウムイオンが入ってきただけの場合には、反発になります」

誘引の場合、小胞体から放出されたカルシウムイオンがすぐに何らかの分子に捕らえられ、それが合図となって小胞を前方へ移動させるための仕組みが動きだす。反発の場合にも、外部などから流入したカルシウムイオンが合図となり、反対側へ動くための何らかの仕組みが動きだすと考えられる。上口チームリーダーたちは現在、その詳しい分子メカニズムの解明を進めている。

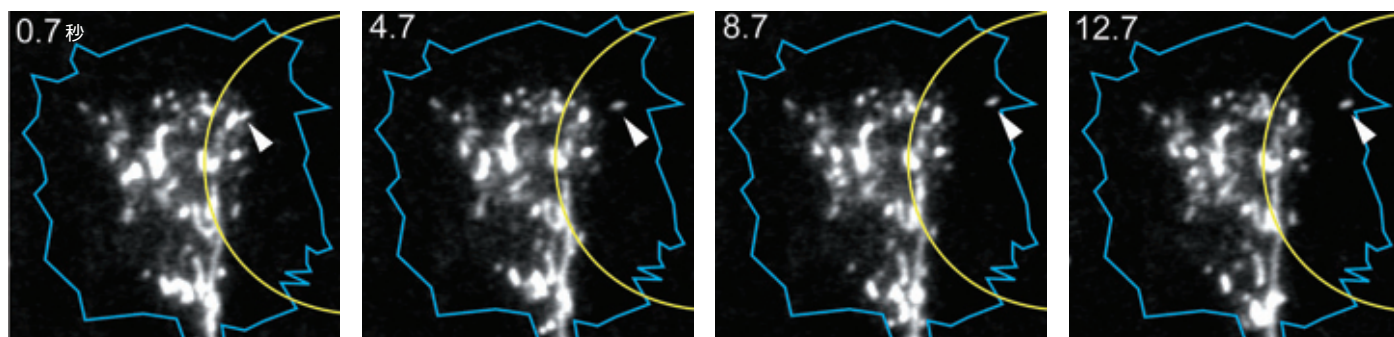
ガイダンス分子の読み取り方

さらに不思議なことに、同じガイダンス分子が、あるときには誘引、あるときには反発の情報として作用することがある。「成長円錐の“読み取り方”でガイダンス分子の情報の意味が変わるのです」と語る上口チームリーダーは、「それはよく考えると当たり前のことです」と続ける。

「例えば、中継点から放出されているガイダンス分子によって成長円錐が引き寄せられているとします。この場合、ガイダンス分子は誘引の情報です。しかし成長円錐にとって、そのガイダンス分子が常

図4 右側へ誘引されるとき小胞の動き

誘引性ガイダンス分子により成長円錐(青枠)の右側(黄線の範囲)でカルシウムイオン濃度が上がる状況を人工的に再現すると、小胞が成長円錐の右前方に運ばれた(矢印)。画像左上の数値は経過秒数。



(『Nature Neuroscience』Vol.10, 58-66 (2007) より)

に誘引の情報ならば、中継点で誘引されたまま止まってしまう。中継点を通り過ぎる瞬間に読み取り方を変え、反発の情報と読み取るか、あるいはそのガイダンス分子に反応することをやめなければ、成長円錐は先へ進めません」

実験の結果、成長円錐はガイダンス分子の読み取り方を変えていることが分かった。「成長円錐が接している“路面”の状況によって、小胞体のryanodine受容体リアノディンが活性化している場合と、不活性場合があります」

小胞体の膜にあるryanodine受容体は、カルシウムイオンの出口となっている。この出口が活性化しているときにガイダンス分子の情報を受け取ると、小胞体からカルシウムイオンが放出されて誘引、ryanodine受容体が不活性の場合には、小胞体からカルシウムイオンが放出されず、ほかの理由でカルシウムイオン濃度が上がり反発になると考えられる。中継点の手前と先では路面の状況が違い、同じガイダンス分子でも手前では誘引と読み取り、その先では反発と読み取ることが可能になる。「その路面状況を読み取っているのは、タイヤとして路面に接しているL1などの接着分子だと推定されています」

神経回路の再生を目指して

上口チームリーダーは、かつて脳神経系の外科医として臨床の現場にいた。「脳や脊髄の疾患などで神経回路が傷付いてしまうと、身体が動かなくなったり、意識障害が残ってしまうケースがあります。リハビリで良くなることはありますが、外科手術で神経回路を再生することはできません。脳や脊髄にある神経細胞は、一度切れてしまうとつながらないのです。そういう臨床現場にいて、神経回路を再生する技術が必要だと切実に感じていました。最近では、統合失調症も神経回路の形成異常が原因かもしれないといわれています。成長円錐が正しい方向へ進むメカニズムを解明して、神経回路の再生技術を開発すること、それが私の最終目標です」

脳や脊髄の神経細胞は、なぜ一度切れるとつながらないのか。軸索が切れると、その断面に成長円錐ができて動きだす。しかし、損傷部位を修復するために集まってきたアストログリアという細胞が放出する分子によって、成長円錐は損傷部位の



図5 生きた神経細胞を観察するための顕微鏡システム

神経成長機構研究チームの強みは、成長円錐で働く分子を観察したり、光を用いて分子の機能を操作するためのさまざまな技術・ノウハウを持つことだ。

手前で止まってしまう。「神経が再生するには、まず成長円錐が損傷部位を乗り越えて伸びていかなければいけません。成長円錐が損傷部位で止まる仕組みと、ガイダンス分子によって反発する仕組みは、かなり共通していると考えられるので、その知識が役立つはず。次に、成長円錐を正しい道へ人工的に導く必要があります。それには成長円錐の誘引と反発の仕組みを十分に理解することが不可欠です」

最後に上口チームリーダーは、神経回路の再生へ向けた研究の展望をこう語る。「10年後には、成長円錐が正しい方向へ伸びるメカニズム、損傷を受けた神経回路が再生できないメカニズムの全容を解明し、その基礎的な知識をもとに、どのようにしたら神経回路を再生できるかという応用技術に研究テーマの重点を移していきたいと思います。ただし、基礎的な知識がしっかりしていないと、臨床の現場で本当に役立つ技術にはなりません。まず基礎的なメカニズムの解明を進めていきたいと思います」 **R**

(取材・執筆：立山 晃)

関連情報

- 2006年12月11日プレスリリース「神経細胞の突起が伸びる方向を転換するメカニズムを発見」
- 2002年12月23日プレスリリース「細胞膜内の情報伝達に関わる領域を光で操作することに成功」
- 「神経突起成長の分子メカニズム」『RIKEN BSI NEWS』No.30 Nov. 2005