

脳の設計図を解き明かす

ひとつひとつの遺伝子から「ニューロインフォマティクス」へ

BSI 分子神経形成研究チーム チームリーダー 古市貞一

2001年2月、ヒューマンゲノムに関する国際的な共同プロジェクトと、アメリカのベンチャー企業が相次いで、ヒトゲノムの塩基配列の概要を報告した。ゲノムには遺伝子があり、そこに私たちの身体を作る遺伝的な設計図が隠されているのだ。しかし配列がわかっただけでは、まだまだ私たちの身体のことをすべて解明されたわけではなさそうだ。

なかでも、「最後に残された科学領域のひとつ」といわれる脳。古市貞一チームリーダーが率いる理研脳科学総合研究センター(BSI)発生・分化研究グループの分子神経形成研究チームでは、脳形成の遺伝的プログラムを解読するための研究が進められている。複雑で精巧な脳の組織作りには、遺伝子のもつ情報がどのように活かされているのだろうか。

マウスとヒトを分けるものは

「これが、これまでに調べられた生物の遺伝子の推定数です」

古市チームリーダーが示す表(表①)には、線虫、ショウジョウバエ、ヒトの遺伝子の数が並んでいる。1ミリたらずの線虫を作るのにも2万ほどの遺伝子をはたらき、意外なことに、一見そうした生物よりずっと複雑そうなヒトでも、遺伝子の数はその1.5倍か2倍にしかならない。まだ正確にはカウントされていないが、マウスのもつ遺伝子の数も、ヒトとあまり変わらないといわれている。

一方、ニューロンすなわち神経細胞の数の差は圧倒的である。ヒトのニューロンの数は、約1千億。これに対して線虫は、中枢神経がないにしても、302個しかニューロンをもっていない。この違いは、いった

いどこから生じるのだろうか。

例えば、ヒトとマウスは、1億年くらい前に共通の祖先をもっていたと考えられている。

「その一億年の間に、ヒトはヒトになり、マウスはマウスになった。遺伝子そのものはほとんど変わっていないのに、ヒトとマウスは明らかに違います。要は、遺伝子の数の変化だけではなく、発現する遺伝子の性能の違いだということです」

では、脳を作るためにはどのような遺伝子をはたらいているのだろうか。脳を作る遺伝的な設計図つまり「青写真」を解き明かすのが、古市チームリーダーたちの研究テーマである。

ニューロンに話を戻そう。ヒトの神経系を構成する1000億のニューロンは、それぞれ1000から1万くらいのシナプスとよばれる細胞間の結合を作り、実に100兆というコンタクトをとるネットワークを作っている。これだけ複雑な組織でも、出発点はゲノム上に刻まれた遺伝情報なのである。

その過程はこうだ。遺伝子の情報は、mRNAにいったん変換され、それがタンパクの鋳型になる。mRNAが作られる際には、選択的スプライシングといって、部分的に情報が欠けたり、加えられたりする作用があり、結果的にひとつの遺伝子から複数種類のmRNAが作られる。ヒトの場合、これがより複雑に起こり、10万前後のタンパク質のバリエーションができると予想される。このタンパク質はさらに切断されたり、リン酸基や糖鎖がついたり、相互に会合したりすることで機能的な生体成分となって脳を作っていくのである。もちろん、こうしたプロセスには環境など外的な要因も大きくかかわってくる。遺伝子の配列だけがわかっても、それ

だけでは十分ではないという理由がここにある。

「いままでのような遺伝子一個一個とか、mRNAの発現ひとつ、タンパク質ひとつずつの機能を解析するのではなく、それぞれがどういう相互関係をもってはたらし、ユニットとしてひとつの機能をどのようにして発揮しているのかを、解析する必要があります(図①)」

小脳の情報伝達経路

古市チームリーダーたちは、マウスやヒトとともに発達している小脳にひとまず焦点を当てている。小脳には、姿勢の保持や協調的な運動学習に関係する機能があるほか、最近では、運動以外の部分にもはたわっていることがわかってきた。小脳のニューロン構成と回路についてはよく知られており、マウスとヒトであまり変わらない(図②)。

プルキンエ細胞、顆粒細胞など5種類の主要なニューロンで構成される小脳には、2つの入力ラインと、1つの出力ラインがある。入力経路のひとつ、苔状線維という神経線維は、まず顆粒細胞とシナプスという結合を作って情報を伝達し、さらに顆粒細胞がその軸索(平行線維)を伸ばして、その情報をプルキンエ細胞に伝える。もうひとつの入力経路である登上線維は、直接プルキンエ細胞にシナプスを作る。他の介在ニューロンはこれらの情報を調節するようにはたらく。最終的に小脳に入るすべての情報を受けるプルキンエ細胞が、情報処理後の指令を小脳皮質から出す唯一の出力経路になっている。

「プルキンエ細胞は、樹状突起という枝のような突起を扇のように広げています。



古市チームリーダー

後生動物における遺伝子とニューロンの推定数の比較

生物種	遺伝子の数	ニューロンの数
線虫	18,266	302 ^{a)}
ショウジョウバエ	13,338	25万
マウス	unknown	4,000万
クジラ/ゾウ	unknown	2,000億
ヒト	30,000-40,000	850億~1,000億

※中枢神経系をもたない

Modified Ref. Nature Neurosci. (2000) Vol.3, No.5, 424-425

表①



図①

表①:生物のもつ遺伝子の数とニューロンの数。

図①:脳形成におけるユニットのはたらき。

図②:小脳のニューロン構成と神経回路。

図③:小脳の生後発達タイムテーブル。

突起の上には、顆粒細胞がT字形の軸索を垂直に伸ばしてシナプスを作っています。このシナプスが、なんと一つのヒトの典型的なプルキンエ細胞あたり20万個のものほります。膨大な情報量をここで処理するわけです(図②)」

解析を進める中で、新しい発見もあった。

「脳に関係する遺伝子の30%~40%は生後、発達期に発現すると以前から指摘されていました。生後0日目から発現する遺伝子の数を調べていくと、たしかに生後、小脳を作るときにたくさんの遺伝子が発現することがわかってきたのです」

小脳が発達するタイムテーブル

マウスの場合、生まれてから約3週間で小脳の構造がほぼ完成する(図③)。このころになるとマウスは母親から乳離れし、自分で走り回ってえさを食べるようになる。つまり、神経回路が発達することで、運動がよくなるようになるのである。

発達の初期段階では、プルキンエ細胞にはまだ枝がなく、小さな芽のようなものがあるだけ。顆粒細胞は生後まもなくこのプルキンエ細胞の上に前駆細胞としてあり、そこで爆発的な増殖を始める。何と脳にあるニューロン総数の約半分を占めるまでになるのだ。増殖が終わった顆粒細胞から、両側に線維を伸ばしつつ、細胞自身は蜘蛛が糸を伸ばして降りるように、プルキンエ細胞体の下に降りる。結果的にT字形になった線維は、複雑に分枝して発達してくるプルキンエ細胞の樹状突起と無数のシナプスを作る。

「脳を家にたとえると、われわれは、最初から木材を加工した精巧な部品を必要な数だけ作り、寸分違わぬ家を建てる設計図をもっているわけではありません。脳の青写真には部品の仕様の他にあらかじめ材料を余分に作ることも描かれています。柱も電気の配線もいったん余分に作ります。そして、ちょっと使ってみて、具合が悪いものや多過ぎるものを消し去るのです。これによって、各個人に心地よい

住環境を築くのです。それには、細胞が自ら死ぬ、セルデスという細胞数の調節や、実際の神経活動に依存した必要なシナプスや線維の選別や洗練のメカニズムがはたります。これらは環境要因をも考慮した遺伝的プログラムといえます」

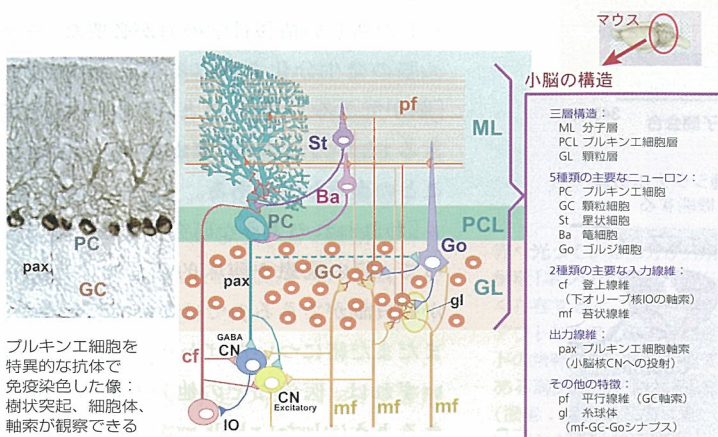
このように、3週間に起こる何百億といった驚異的な数のニューロンの増殖・移動・セルデス・突起形成、そしてそれを3~4桁は上回る無数のシナプスの結合といったダイナミックな造形の出来事については、きれいな時刻表が書けるのだという(図③)。そのプログラムを遂行する遺伝情報は何か、古市チームリーダーたちは探し求めているのである。

発見パターンのデータベースを構築

解析の方法はいろいろある(図④)。たとえば蛍光ディファレンシャルディスプレイ(FDD)という手法で、これは生後の0日目から3週間目までのそれぞれのmRNAをと

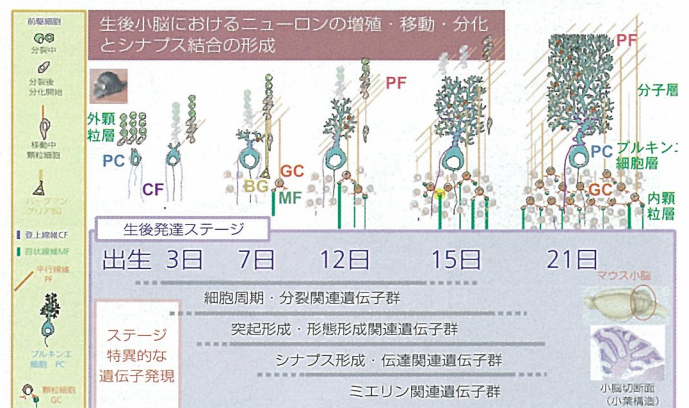
図②

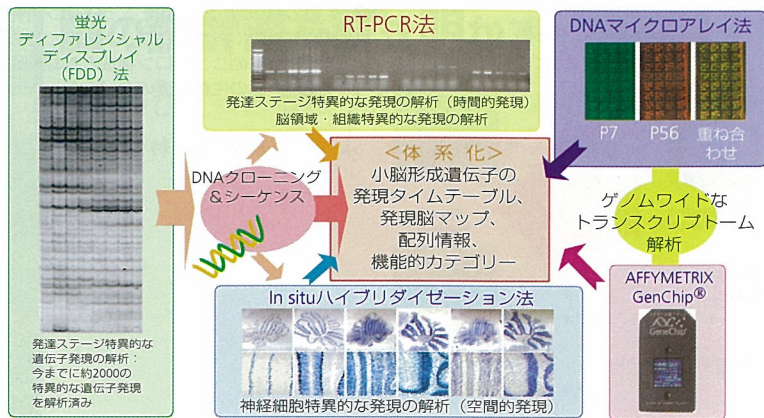
図③



プルキンエ細胞を特異的な抗体で免疫染色した像:樹状突起、細胞体、軸索が観察できる

マウス小脳の神経回路は生後3週間の発達タイムテーブルにもとづいて規則正しく発現する一連の遺伝子群のはたらきで完成する





小脳形成の「遺伝的な青写真」を解読するために…… **小脳形成遺伝子データベースの構築** 図4

図4: マウス小脳の生後発達ステージに特異的な遺伝子発現プロファイルの解析方法。
 図5: 新しく見つけれられた一過性発現遺伝子Cupidinは、発達中の小脳ニューロンに発現する。

文責: 広報室

監修: 脳科学総合研究センター(BSI)

発生・分化研究グループ 分子神経形成研究チーム

チームリーダー 古市貞一

取材・構成: 小野蓉子

ってきて、いつ、どういったmRNAがどんなパターンで発現しているかを見る(時間的発現)。さらに、特殊な発色法を使ってmRNAの発現している細胞を検出すると、どの細胞でこの遺伝子がはたらいっているか、ということがわかる(空間的発現)。

マイクロアレイという最近の技術では、スライドガラスの上に1万個前後の遺伝子を高密度にスポットし、発現している遺伝子に色をつける。例えば7日目に発現しているRNAを緑色、56日目に発現しているものを赤色と染め分けたいと、スライドガラスにスポットした遺伝子と反応させる。すると、緑色っぽくなった部分にスポットされている遺伝子は、生後7日目に特異的に発現、逆に赤色になれば生後56日目に特異的に発現、両者を重ね合わせると黄色になればいずれの日にも発現しているということがわかる。この技法を使えば、何万という遺伝子の発現状況を一度に把握できるのである。

こうしたいくつもの技法を使って、脳における遺伝子の時間的、空間的な発現パター

ンを明らかにしていく。そして、新しい遺伝子についてはその機能も明らかにする。そのひとつは、キューピディン(Cupidin)と名付けた(図5)。Cupidinはシナプスの発達や機能に関係する可能性があり、現在、精力的に研究を進めている。

「これらの遺伝情報をさらに体系化し、小脳形成遺伝子のデータベースを開発しています。いずれはインターネットで一般にも公開できるようにしたいと考えています」と古市チームリーダーは夢を語る。

もちろん、同じ哺乳類でも、マウスとヒトでは発達の時期が違う。マウスの時刻表は、ヒトにも応用できるのだろうか。

「いつからいつまで……という時間的な違いは生じます。けれども、発達の順番はよく似ています。ヒトの子どもの場合は、生まれて非常に養育期間が長いですね。それにはやはり意味があると考えられています。長い時間をかけて、洗練された回路を作っているわけです。最初からできあがっていたら、それ以上複雑なものにはもう発達できませんからね」

ヒトの場合、シナプス結合を作るはたらくは乳児期をピークに、その後は10歳くらいまで下がっていくのだという。

「この幼少期には特に脳を『育む』といった側面も重要になってきます。もっとも、我々の研究チームではそれ以前の段階の基本的なところがテーマです。つまり、脳はどういうパーツでできているか。パーツの組み合わせによって、回路がどうできてくるかということです」

脳科学の情報処理——ニューロインフォマティクス

21世紀は、基本的な知識が集積されるとともに、革新的な技術が発展して、脳の機能が解明されるだろうといわれている。そうして得られた知見を、どうやって活かしていくか。それがニューロインフォマティクスという新しい考え方だ。「われわれ脳科学の分野は、網羅的なデータの中から、いかに意味のあるものを抽出するかという、統計学的な処理も非常に大切です。コンピュータによる情報処理が不可欠なんです」

今後、集められる膨大な量のデータから脳の青写真の解読に迫るためには、こうした新しい情報科学の力が必要だ。

脳の発生分化を調べるということは、「脳ができる」ということ。そして「脳ができる」ということは「脳が壊れる」ということの裏返しでもある。

「われわれのような研究が進むことによって、脳の疾患や臨床的な応用にも何らかの貢献ができるのではないのでしょうか。まだまだ緒についたばかりの分野ですが、いずれは、医学などの他分野にも貢献できるようにしたいと思っています」

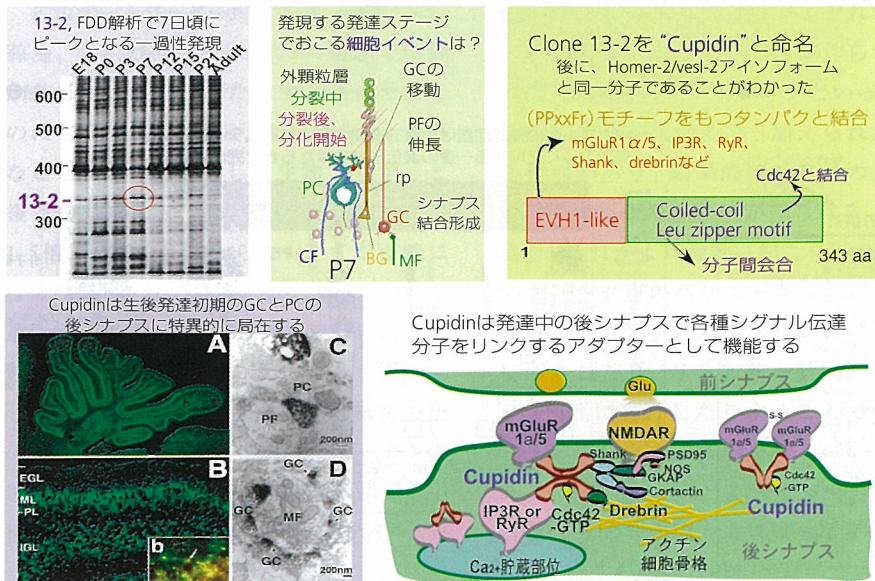


図5