

平成 26 年 2 月 20 日

## 大脳新皮質の神経回路網を構築するための基本メカニズムを解明 -神経発達障害やてんかんの病態解明に期待-

### 【概要】

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)神経情報薬理学分野の貝淵弘三(かいぶちこうぞう)教授と難波隆志(なんばたかし)特任助教の研究グループは、大脳新皮質の神経細胞がどのような機構で軸索を形成するのかを明らかにしました。

本研究成果は、米国科学誌「ニューロン」(米国東部時間2月19日付の電子版)に掲載されました。

我々の脳で情報伝達を主に担っている神経細胞は、「軸索」とよばれる細長い突起を伸ばし、他の神経細胞に情報を伝えます。未熟な神経細胞がどのようなメカニズムで軸索を伸ばすのかは神経科学の大きな課題であり、多くの研究者が「細胞内」の遺伝子やたんぱく質に着目して研究を進めてきました。しかしながら、生体内で(生きた動物の中で)神経細胞がどのように軸索を伸ばすのかは未だ解明されていません。貝淵教授の研究グループはマウスを用いた実験より、生体内において未熟な神経細胞は周囲に存在している早生まれの神経細胞から伸びている軸索を足場として使用し、効率よく軸索を形成することを解明しました。研究グループは、未熟な神経細胞が他の細胞と接触するために必要な細胞接着分子「TAG-1」の発現を実験的に抑制することにより、神経細胞の軸索形成に異常が生じることを見出しました。この結果は生体内(生きた動物の中で)神経細胞がどのように効率よく軸索を形成するのかを初めて明らかにしました。また、神経回路形成の異常が神経発達障害やてんかんの一因であることが示唆されていることから、今回の研究結果はそれらの病因解明・治療法の開発に役立つことが予想されます。

本研究は、文部科学省の新学術領域「神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築」(代表山森哲雄)と脳科学研究戦略推進プログラム課題 G(拠点長 貝淵弘三)のサポートを受け、武内恒成(たけうちこうせい)教授(愛知医科大学)などとの共同研究として推進されました。

## プレスリリース

### タイトル

大脳新皮質の神経回路網を構築するための基本メカニズムを解明  
-神経発達障害やてんかんの病態解明に期待-

### ポイント

- 神経細胞が軸索を正常に伸ばすためには、周囲の細胞との相互作用が重要であることがわかりました。
  - ・我々の脳で情報伝達を主に担っている神経細胞は、「軸索」とよばれる細長い突起を伸ばし、他の神経細胞に情報を伝えます。
  - ・未熟な神経細胞がどのようなメカニズムで軸索を伸ばすのかは神経科学の大きな課題であり、多くの研究者が「細胞内」の遺伝子やたんぱく質に着目して研究を進めてきました。しかしながら、生体内で（生きた動物の中で）神経細胞がどのように軸索を伸ばすのかは未だ解明されていません。
  - ・本研究では、未熟な神経細胞が他の細胞と接触するために必要な「細胞接着分子」の発現を抑制することにより、神経細胞の軸索形成に異常が生じることを見出しました。
  - ・本研究より、生体内において未熟な神経細胞は周囲に存在している早生まれの神経細胞から伸びている軸索を足場として使用し、効率よく軸索を形成することが分かりました。
- 神経発達障害などの病態解明に繋がることが期待されます。
  - ・神経回路形成の異常が神経発達障害やてんかんの一因であることが示唆されています。本研究で解明した生体内における軸索形成のメカニズムは、神経回路形成の根本となる機構であり、異常な神経回路形成がどのようにして起こるのかを理解するうえで重要な情報を提供すると考えられます。
  - ・本研究で新たな機能を明らかにした「TAG-1」という細胞接着分子はてんかんなどとの関連が示唆されており、それらの病因解明に一步近づきました。

### 要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）神経情報薬理学分野の貝淵弘三（かいぶちこうぞう）教授と難波隆志（なんばたかし）特任助教の研究グループは、大脳新皮質の神経細胞がどのような機構で軸索を形成するのかを明らかにしました。本研究成果は、米国科学誌「ニューロン」（米国東部時間 2 月 19 日付の電子版）に掲載されました。

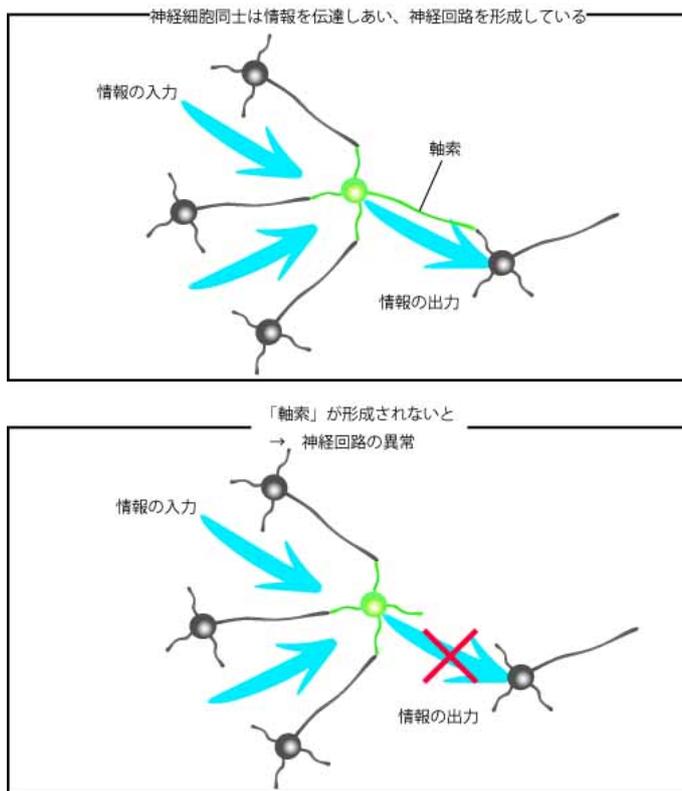


図 1

我々の脳で情報伝達を主に担っている神経細胞は、「軸索」とよばれる細長い突起を伸ばし、他の神経細胞に情報を伝えます（図1）。未熟な神経細胞がどのようなメカニズムで軸索を伸ばすのかは神経科学の大きな課題であり、多くの研究者が「細胞内」の遺伝子やたんぱく質に着目して研究を進めてきました。しかしながら、生体内で（生きた動物の中で）神経細胞がどのように軸索を伸ばすのかは未だ解明されていません。貝淵教授の研究グループはマウスを用いた実験より、生体内において未熟な神経細胞は周囲に存在している早生まれの神経細胞から伸びている軸索を足場として使用し、効率よく軸索を形成することを解明しました。研究グループは、未熟な神経細胞が他の細胞と接触するために必要な細胞接着分子「TAG-1」の発現を実験的に抑制することにより、神経細胞の軸索形成に異常が生じることを見出しました。この結果は生体内（生きた動物の中）で神経細胞がどのように効率よく軸索を形成するのかを初めて明らかにしました。また、神経回路形成の異常が神経発達障害やてんかんの一因であることが示唆されていることから、今回の研究結果はそれらの病因解明・治療法の開発に役立つことが予想されます。

本研究は、文部科学省の新学術領域「神経細胞の多様性と大脳新皮質の構築」（代表 山森哲雄）と脳科学研究戦略推進プログラム課題G（拠点長 貝淵弘三）のサポートを受け、武内恒成（たけうちこうせい）教授（愛知医科大学）などとの共同研究として推進されました。

## 1. 背景

我々の脳高次機能を司る大脳新皮質の神経細胞は、樹状突起と軸索という形態的にも機能的にも全く異なった2種類の突起を持っています。神経細胞は樹状突起で他の神経細胞からの情報を受け取り、その情報を軸索を介してまた別の神経細胞へと伝達します。このようにして多数の神経細胞がお互いに接続しあい、適切な神経回路を形成します。神経細胞の突起形成に何らかの異常が生じると神経細胞は適切な神経回路を形成できなくなり、最終的に神経発達障害やてんかんなどの精神・神経系の病気の原因となる可能性が示唆されています。それではどのような過程で神経細胞は樹状突起と軸索を形成するのでしょうか？

現在までに多数の研究者が培養条件下の神経細胞（脳から取り出しバラバラにした神経細胞を、培養皿の上で人工的に飼育したもの）を用いて神経細胞の突起形成過程を研究してきました。培養条件下で神経細胞はまず複数の未熟な突起を伸展し、その後そのうちの一本が急速に伸び、最終的に軸索となります。残りの突起はしばらくしてから樹状突起へと変化します。しかしながら生体内で（生きた動物の脳内で）どのようにして神経細胞が樹状突起と軸索を形成してゆくのかは長年未解明のままです。生体内では神経細胞は多種多様な他の細胞に囲まれながら存在しており、培養

我々の脳で情報伝達を主に担っている神経細胞は、「軸索」とよばれる細長い突起を伸ばし、他の神経細胞に情報を伝えます（図1）。未熟な神経細胞がどのようなメカニズムで軸索を伸ばすのかは神経科学の大きな課題であり、多くの研究者が「細胞内」の遺伝子やたんぱく質に着目して研究を進めてきました。しかしながら、生体内で（生きた動物の中で）神経細胞がどのように軸索を伸ばすのかは未だ解明されていません。貝淵教授の研究グループはマウスを用いた実験より、生体内において未熟な神経細胞は周囲に存在している早生まれの神経細胞から伸びている軸索を足場として使用し、効率よく軸索を形成することを解明しました。研究グループは、未熟な神経細胞が他の細胞と接触するために必要な細胞接着分子「TAG-1」の発現を実験的に抑制することにより、神経細胞の軸

条件下とはまったく異なるメカニズムがあることが予想されます。本研究では生体内での軸索形成過程に注目し、その分子的なメカニズムを解明することを目的としました。

## 2. 研究成果

### ① 生体内で未熟な神経細胞は早生まれの神経細胞を足場として用いて、軸索を形成する。

貝淵教授グループではマウス生体内の神経細胞を蛍光タンパク質を用いて標識し、その軸索形成過程を詳細に解析しました。その結果、未熟な神経細胞はまず複数の突起を伸ばすことが分かりました。そして、その内一本の突起が早生まれの神経細胞由来の軸索と密に接触すると、その突起は急速に伸長し、最終的に軸索になるという現象を見出しました。このような「他者」との相互作用によって軸索が形成されるという現象を、貝淵教授グループは世界に先駆けてとらえました。

### ② 未熟な神経細胞の軸索形成には細胞接着分子 TAG-1 が必要。

未熟な神経細胞と早生まれの神経細胞の相互作用には細胞接着分子（細胞同士をつなぎ合わせる役割をもつタンパク質）が重要であると考えられます。貝淵教授の研究グループは中でも TAG-1 という細胞接着分子に着目しました。未熟な神経細胞に発現している TAG-1 という細胞接着分子を実験的に除去すると、軸索形成が大幅に遅れるということが分かりました。このことより、TAG-1 を介した細胞間相互作用が未熟な神経細胞の軸索形成に必要であるということが分かりました（図2）。

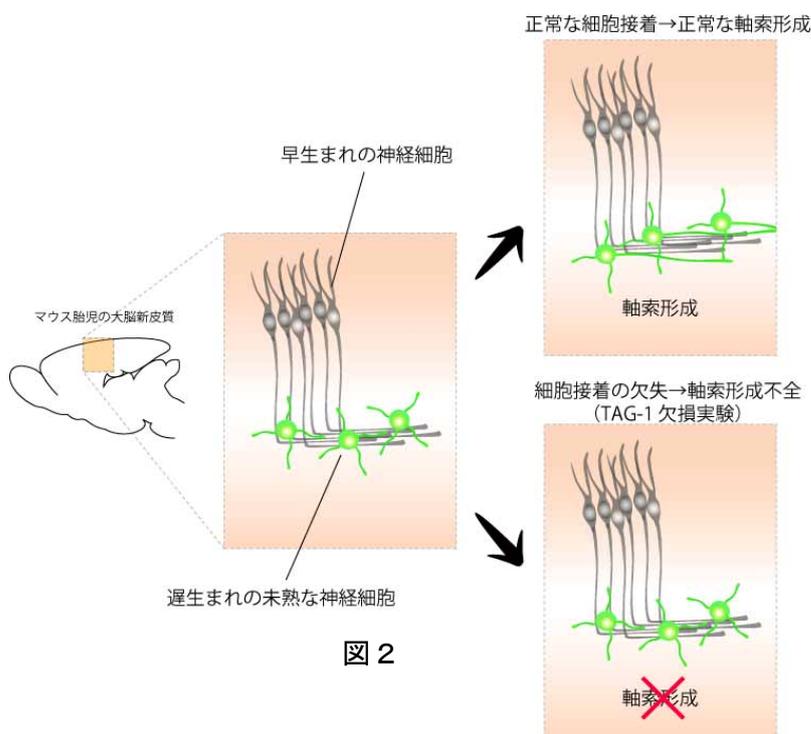


図 2

## 3. 今後の展開

本研究より、細胞間相互作用が未熟な神経細胞の軸索形成に必要であるということが分かりました。軸索形成は神経回路形成の根本的なメカニズムの一つです。すなわち軸索形成の異常は神経回路形成の異常に直接結びつくと考えられます。神経回路形成の異常が神経発達障害やてんかんの一因であることが示唆されていることから、本研究で解明した生体内におけ

る軸索形成のメカニズムは、異常な神経回路形成がどのようにして起こるのかを理解するうえで重要な情報を提供すると考えられます。また、本研究で新たな機能を明らかにした「TAG-1」という細胞接着分子はてんかんなどとの関連が示唆されており、それらの病因と軸索形成異常の関係を今後さらに詳しく調べてゆく予定です。

#### 4. 発表雑誌：

Namba T, Kibe Y, Funahashi Y, Nakamuta S, Takano T, Ueno T, Shimada A, Kozawa S, Okamoto M, Shimoda Y, Oda K, Wada Y, Masuda T, Sakakibara A, Igarashi M, Miyata T, Faivre-Sarrailh C, Takeuchi K, Kaibuchi K. Pioneering axons regulate neuronal polarization in the developing cerebral cortex. *Neuron* 2014; 81:-, (2014年2月19日発行).

#### English ver.

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/\\_material/\\_nu\\_medical\\_en/\\_res/ResearchTopics/tag-1\\_20140220en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/_material/_nu_medical_en/_res/ResearchTopics/tag-1_20140220en.pdf)