

脳の配線ミスを修正するメカニズムの発見

林 悠 (生物科学専攻 修士*), 飯野 雄一 (生物化学専攻 教授), 久保 健雄 (生物科学専攻 教授)

脳の精密な神経回路が形成される過程において、神経細胞同士の不要な接続を削除し、必要な接続だけを残すメカニズムを、線虫という動物を用いた研究から発見した。本成果は、成長に伴う脳の成熟や、神経変性疾患の理解につながると期待される。

ヒトの脳では、一千億個以上もの神経細胞が互いに神経突起を伸ばし、複雑かつ精密な神経回路を形成する。このような神経回路がどのようにして作られるかは、生物学における大きな謎のひとつである。近年、脳の発達期にみられる神経突起の“刈り込み”とよばれる現象が、大きな注目を浴びている。脊椎動物では、生まれた直後の脳は未成熟で、個々の神経細胞は正しい相手以外とも多くの神経接続を形成する。ところが成長が進むと、不要な神経突起は排除されていく。この“刈り込み”は、精密な神経回路の構築に重要な過程であると予想されるいっぽうで、関連する遺伝子やタンパク質はほとんど知られておらず、どうやって除去される神経突起と維持される神経突起が区別されているかは不明であった。

多くの生命現象に関する研究がそうであったように、“刈り込み”の仕組みに関しても、単純なモデル生物を用いることで飛躍的な進歩につながることが期待される。もともと“刈り込み”は複雑な脳をもつ動物でしか知られていなかったが、私たちはわずか 302 個の神経細胞しか持たない線虫という動物でも同様の現象が起こることを、世界で初めて見出した。線虫には神経系が単純であることに加え、遺伝子改変が容易であるというメリットがある。このような利点を生かし、私たちはさまざまな遺伝子の破壊や機能亢進が“刈り込み”に及ぼす影響を調べてきた。

私たちは以前、“刈り込み”のさいに不要な神経突起を削除する“ハサミ”の役割を、MBR-1 という細胞内タンパク質が担うことを見出したが、今回は、Wnt という分泌型タンパク質が、維持される神経突起を MBR-1 から守っていることを新たに発見した。Wnt の遺伝子を破壊した変異体では、本来なら削除されないはずの神経突起までもが MBR-1 により削除され、逆に Wnt を過剰に作用させると、削除されるべき神経突起も残った。これらの実験から、神経突起が幼

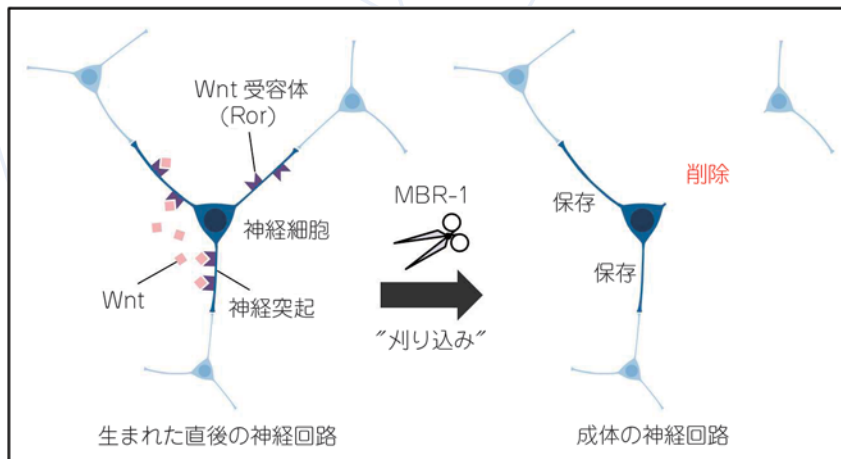
少期に Wnt を捕えることができるかどうかで、その神経突起が成体まで維持されるかが決まることが分かった。Wnt はもともと胎児期の体の形づくりに重要であることが良く知られていたが、今回私たちは、生後の脳発達における Wnt の新たな役割を発見した。なお、Wnt は体の形づくりのさいにはおもに Frizzled という受容体に作用するが、“刈り込み”のさいには Ror という別の受容体を介して働くことも分かった。

脳の発達期には、神経突起の“ハサミ”である MBR-1 と、MBR-1 の過剰な作用から神経突起を守る Wnt やその受容体である Ror が絶妙なバランスを保って働くことで、必要な神経突起はしっかり維持しつつ、不要なものだけをきっちり削除できるものと考えられる(図)。なお、アルツハイマー病やパーキンソン病などに代表される神経変性疾患では、本来起こるべきでない時期や部位で神経突起の削除が起きており、これが脳機能低下の一因となると考えられている。神経突起の削除を防ぐタンパク質を同定したことで、こうした疾患の治療法の開発にもつながると期待される。

本研究成果は Y. Hayashi *et al.*, *Nature Neuroscience*, **12**, 981-987, 2009 に掲載された。

(2009年4月6日プレスリリース)

*現：理化学研究所 基礎科学特別研究員。



■ 必要な神経接続は保存しつつ不要な神経接続だけを削除するための分子メカニズム

世界最高地点の望遠鏡が見た銀河中心のガス雲

本原 顕太郎 (天文学教育研究センター 助教),
吉井 譲 (天文学教育研究センター 教授)

われわれの住む銀河系の中心部では多量のガスが集積して活発な星形成活動が進んでおり、銀河の形成と進化を明らかにする上でひじょうに重要な場所である。大規模な星形成活動は強い紫外線放射を伴い、それが広範囲にわたって水素ガスを電離する。この電離した水素原子が電子と再結合するさいに放出されるさまざまな遷移輝線が電離ガス、さらには星形成の重要な指標となり、一般的には可視光 $0.65 \mu\text{m}$ のバルマー α 輝線が用いられる。しかし銀河系中心方向は星間塵が濃密に分布しており、これらの光は吸収され見通すことができない。

ところが、星間塵による吸収は波長が長いほど弱くなり、波長 $1 \mu\text{m}$ を超える近赤外線域では銀河中心まで見通せるようになる。この近赤外線域でもっとも強い水素輝線が、 $1.875 \mu\text{m}$ の Pa (パッシュェン) α である。しかし、ちょうど地球大気の水蒸気による吸収が強い波長にあるため、地上からの観測はほとんど不可能とされてきた。また、大気の影響を受けないハッブル宇宙望遠鏡による銀河中心の Pa α 観測は数例あるものの、その構造を明らかにするほど広範囲なサーベイは行われていない。

この大気中の水蒸気の影響は高高度まで上がることによって急激に低減する。そこで天文学教育研究センターでは、南米チリ共和国の北部、アタカマ砂漠にある標高 5600 m のチャナントール山山頂に miniTAO とよばれている口径 1 m の光学赤外線望遠鏡を建設し、2009年6月8日に赤外線カメラ ANIR を搭載しての科学的観測を開始することに成功した。これは人類が設置したもっとも標高の高い光学赤外線望遠鏡である。高い標高と地球上でもっとも乾燥したアタカマの気候のおかげで、ここでの Pa α の透過率は 60% を超える。

Pa α による初観測は、ANIR に搭載された狭帯域フィルターで6月9日に行われた。ターゲットはすでにハッブル望遠鏡が Pa α で電離ガスを検出している銀河中心方向である。当初、筆者自身、検出できるか半信半疑であったが、一枚目に取得した画像でいきなり、見覚えのある電離水素雲の3本腕の渦巻き構造が写し出された。呆気ない地上初検出であった。しかしこの気圧は 0.5 気圧程度、酸素吸入を行い、防寒しても寒さがしみこんでくる過酷な環境である。全員疲労困憊の中、筆者の

「やった…写った」という声とともにまばらな拍手が観測室に起こり、そのあとまた淡々と観測が進んでいった。

図がその銀河中心の画像である。右側に見えるのが銀河中心星団とよばれる星の集まりで、中心には射手座 A* (エースター) とよばれる太陽の 300 万倍もの質量の超巨大ブラックホールがあることが知られている。周囲の3本腕の渦構造は、そこで重い星が数多く生まれ、その紫外線が周囲の水素ガスを電離することで光っていると考えられる。

本研究によって、地上からの Pa α による観測という新しい窓が開かれた。これは、とくに星間塵に隠された銀河系の電離ガスと星形成活動を赤外線観測で地上から探ることが可能となったことを意味し、銀河系の観測研究に大きな威力を発揮する。われわれのグループでは今後、銀河系中心領域のみならず広範囲にわたって同様の観測を進め、天の川銀河の隠された星形成を明らかにして行きたいと考えている。

なお、天文学教育研究センターではこの場所に口径 6.5 m 大型赤外線望遠鏡を建設する TAO (the University of Tokyo Atacama Observatory) 計画を進めており、miniTAO 1 m 望遠鏡はその一環である。また、本研究は、2009年日本天文学会秋季年会にて発表される予定である。

(2009年7月2日プレスリリース)



■ 銀河中心の疑似カラー近赤外線画像。Pa α が橙色で示されている。

ニュートリノ質量の上限値は正しいか？

酒井 英行 (物理学専攻 教授), 矢向 謙太郎 (物理学専攻 助教)

カルシウム 48 の二重ベータ崩壊過程の理解を目的に、原子核散乱実験を行った。この結果、二重ベータ崩壊の半減期とニュートリノ (ν) の質量を結びつける理論計算に大幅な修正を要することが明らかになった。

近年、カミオカンデ実験グループなどによりニュートリノ振動の強い証拠が観測され、ニュートリノが小さな質量をもつことが確定した。ただし、ニュートリノ振動からわかるのは、型の異なるニュートリノの質量差であって質量そのものではない。質量を求めるために注目されているのが、二重ベータ崩壊とよばれる現象である。

二重ベータ崩壊は原子核の電荷が 2 単位変化する過程で、原子核中で中性子から陽子への変換が 2 度起こると同時に 2 個の電子が放出される。たとえば、 ^{48}Ca (カルシウム 48) 核は、中間核 ^{48}Sc を飛び越して娘核 ^{48}Ti に崩壊する (図)。この二重ベータ崩壊は二種類に分類され、2 個のニュートリノが放出される 2ν モードとニュートリノが放出されない 0ν モードとがある。もし、 0ν モード崩壊の事象が見つければ、標準模型に反して、ニュートリノがマヨラナ粒子 (ニュートリノと反ニュートリノが同一) であることになり、その半減期から、ニュートリノの質量が決まる。このことから、神岡を含め世界十数か所で 0ν モード二重ベータ崩壊事象の探索が進行中である。しかし、現在に至るまで決定的な観測例はなく、専らニュートリノ質量の上限値が議論的となっている。現在の上限値は 1 eV (電子ボルト) といわれている。

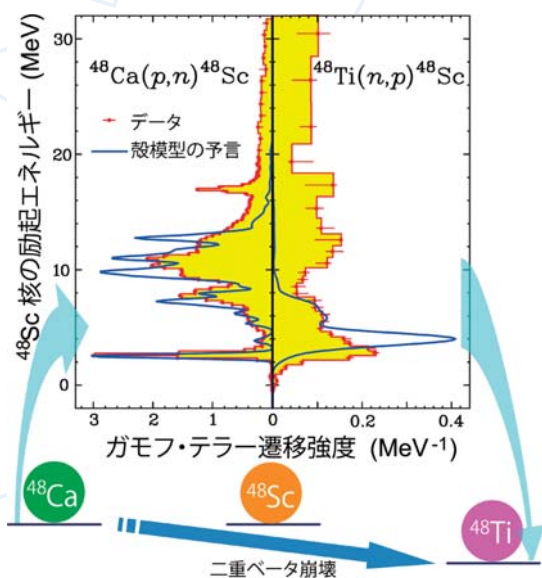
0ν モード崩壊の半減期とニュートリノの質量を結びつけるのは、原子核内でこの現象の「起こりやすさ」を表す核行列要素とよばれる量である。けれども、この核行列要素を実験的に求めることは不可能で、理論計算に頼らなければならない。残念ながら、理論計算を見渡してみるとおよそ 30 倍 (^{76}Ge の場合) の不定性が存在する。それに対して、 0ν モード崩壊と類似の方法で核行列要素が計算される 2ν モード崩壊については、半減期が実験的に求まっているので、理論計算と実験値との比較から核構造計算の信頼度を論じることができる。さきに挙げた ^{48}Ca については、現時点でもっとも精度の高い構造計算である殻模型の予言が、実験的に得た核行列要素とよく一致する。では、殻模型計算の結果は信頼してよいのだろうか？

2ν モード崩壊の核行列要素は親核と中間核の間のカム・テラー (GT) 型遷移、娘核と中間核との間の GT 型遷移で記述される。これらは荷電交換反応型の原子核散乱で実験的に調べることができる (図)。われわれは、GT 遷移を通して理論計算を評価するため、大阪大学核物理研究センターの加速器施設を用いて、 ^{48}Ca 核・ ^{48}Ti 核から中間核 ^{48}Sc を生成する測定を行った。得られたスペクトルを解析し、励起エネルギー 30 MeV (メガ電子ボルト) までの高励起状態にわたって GT 遷移強度分布を精度よく求めることに初めて成功した。

得られた GT 遷移強度は、殻模型の予言 (図実線) よりも、高励起状態にまで広がって分布していることが明らかになった。つまり、予想以上に多数の中間状態が核行列要素に寄与しており、殻模型による記述が不十分であることが強く示唆された。二重ベータ崩壊核行列要素の予言精度を向上させるためには、これらの状態を再現する構造計算の開発が必須である。われわれは、この実験データを契機に、新たな理論計算手法が開発されて二重ベータ崩壊の理解が深まり、ニュートリノの質量がより精度よく求められるようになることを期待している。

本研究は、K. Yako *et al.*, *Physical Review Letters*, **103**, 012503, 2009 に掲載された。

(2009 年 7 月 3 日プレスリリース)



実験で得られた GT 遷移強度分布。左パネルは $^{48}\text{Ca} \rightarrow ^{48}\text{Sc}$ 遷移について、右パネルは $^{48}\text{Ti} \rightarrow ^{48}\text{Sc}$ 遷移について示している。実線は殻模型の予言である。

神経地図をつくるための基本原理の解明

今井 猛 (生物化学専攻 特任助教), 坂野 仁 (生物化学専攻 教授)

脳に外界の情報を映し出すためには、神経細胞の軸索を脳に正しく配線しなければならない。軸索の配線位置はどのようにして決まっているのだろうか？

われわれの脳は、五感を通してさまざまな外界の情報を受け取っている。これをささえているのが、脳につくられる「神経地図」である。視覚や嗅覚といった感覚情報は、脳において「神経地図」として2次元的に表現される。たとえば、網膜に映し出された視覚情報は、脳の視覚を司る領域に反転画像として2次元的に表示される。いっぽう、匂いの情報は鼻腔内の嗅上皮において約1000種類の匂いセンサー（嗅神経細胞）によって検出されており、その情報は脳の嗅球とよばれる領域において、1000番地からなる神経地図として表現される（図）。したがって、脳は、「匂い」という情報を「1000番地の神経地図に展開されたパターン」として認識する。

こうした神経地図がつくられるためには、末梢で感覚情報を受け取った神経細胞が、「軸索」とよばれる電気ケーブルを脳に正しく配線する必要がある。その例えとして、1000個の豆電球からなる電光掲示板を想像して欲しい。この電光掲示板に正しく匂い情報を表示するためには、1000個の匂いセンサーから伸びる電気ケーブルを正確に配線しなければならないだろう。こうした軸索の配線は、おもに胎児期の発生過程で生じるが、いったいどのようなメカニズムで配線位置が決まるのだろうか？

神経地図形成に関しては、半世紀近く前にロジャー・スペリー (Roger Sperry) が唱えた「化学親和性仮説」が長らく定説として信じられてきた。わかりやすく説明すると、電気ケーブル（軸索）と豆電球（配線先）のそれぞれには、鍵と鍵穴に相当する目印分子が提示されており、それらの分子の相性で正しい配線が決まるという説である。この説は確かに受け入れやすいものであり、今や多くの神経科学の教科書に書かれている。

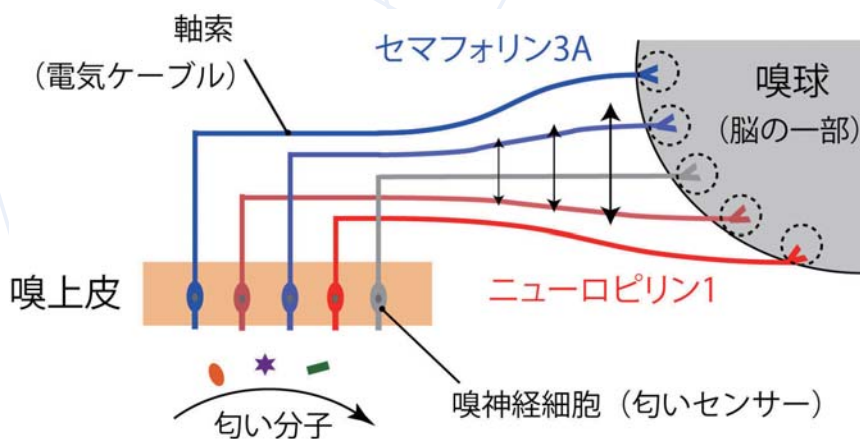
しかしながら、われわれは、嗅覚神経地図がつくられるメカニズムはスペリーの説では説明がつかないことに気づいた。配線先の異なる軸索は、実は配線先にた

どり着くよりもはるかに手前できれいに選り分けられていたのである（図）。また、嗅神経細胞の軸索配線先である嗅球がまったく形成されない変異マウスにおいても、軸索は正しい順序で整列することを確認した。これらの結果は、配線先の目印分子がなくても、軸索同士の相互作用によって神経地図がつくられ得ることを意味している。

さらに本研究では、ニューロピリン1およびセマフォリン3Aという分子が、異なる種類の軸索を区別して整列させるための目印分子として機能していることを見いだした。これらの分子は軸索の種類ごとに異なる量が提示されており、軸索から分泌されたセマフォリン3Aは、ニューロピリン1に対して反発性の反応を引き起こすことで軸索を整列させている（図）。これらの分子が、軸索間で機能していることを証明するため、われわれはコンディショナルノックアウト法という手法を用いた。マウスで特定の遺伝子を破壊するノックアウト法は2007年のノーベル医学生理学賞の対象ともなったが、これを応用して、特定の組織でのみ遺伝子破壊を行うのがコンディショナルノックアウト法である。軸索でのみこれら目印分子を欠失させると、神経地図が正しくできないことを確かめた。

今回の成果は脳の回路形成における新しい基本原理を明らかにしたといえる。本研究は、T. Imai, *et al.*, *Science*, **325**, 585-590, 2009 に掲載された。

(2009年7月10日プレスリリース)



■ 軸索間相互作用にもとづく嗅覚神経地図形成

光照射された強相関電子系の解明

辻 直人 (物理学専攻 博士2年), 岡 隆史 (物理学専攻 助教), 青木 秀夫 (物理学専攻 教授)

「強相関電子系」とよばれる一連の物質群は、物質中の電子がひじょうに強くクーロン斥力相互作用をする「電子相関」の効果により、予想もしないような性質が発現する。その代表例が銅酸化物高温超伝導体である。そこでは、結晶中で原子ひとつ当たりに電子がひとつ占める状態では、電子同士が斥力により互いに避けあおうとするため、電子は動けなくなり電気の流れない絶縁体(モット絶縁体)となる(図1左)。そこに別種の元素を混ぜる(化学ドーピングとよばれる)方法により電子の数を増やしてやると電子は動けるようになり(図1右上)、低温では電気抵抗なしの超伝導状態に転移する。別の例では、マンガン酸化物において、やはり電子の数を制御することで、動けるようになった電子の磁気的な相関により絶縁体から強磁性状態にすることができる。このような性質をもつ物質が遷移金属酸化物の中から次々に見つかっており、20年以上にわたって物性物理学の主要なテーマとしてそのメカニズムが解明されてきた。

ところが近年になり、「光」(レーザー)を当てることによって強相関電子系の物性を制御しようというまったく新しい試みがなされるようになった。絶縁状態に光を当てると、電子と正孔(電子が空席になっている所)のペアが生成され、電子が動けるようになる(図1右下)。動けるようになった電子を介して強相関物質の性質を変えられないかというのが「光誘起相転移」のアイデアである。実際、実験では、励起するための光(ポンプ光)を当てた後に別の光(プローブ光)を当てて電子系の性質を観測するポンプ・プローブ分光という手法により観測されている。この分光法の時間分解能が向上したことでさまざまな強相関物質で実験され、光誘起相転移が実現できることが示されてきた。この光誘起相転移は超高速光スイッチングなどの応用も視野に、将来がひじょうに期待されている。

そこで、どのような光をどのような物質に当てたらどんな性質が発現するかを知ることが重要になる。光を当てると電子はエネルギーを吸収し励起され、光を当てていないときの落ち着いた状

態(平衡状態)からはずれた「非平衡状態」に行く。平衡状態では電子がエネルギーの低い準位から順番に詰まって分布する(図2左)が、非平衡状態では多数の電子がどのように分布するかを決める一般的な物理法則が知られていないために、強相関電子系の光励起状態、とくに非平衡分布は未解明であった。われわれの理論グループは、この困難な問題に対して理論的に計算することに世界に先駆けて成功し、強相関電子系の典型的なモデルに適用して解析した。図2中央に示したものが、計算により得られた非平衡分布の様子である。平衡分布とは異なり、単調ではなく波打った特徴的な構造が現れている。波打ちの間隔は光の周波数を反映している。また、ポンプ・プローブ分光により観測される光学伝導度スペクトルを計算し、光を当てると絶縁状態が金属に変わる現象(光学伝導度において、プローブ光周波数のゼロ近傍に正のピークが発達することからわかる)や、「負の光学伝導度」(図2右、反転分布とよばれる、非平衡に特有な状態に対応)といった非平衡現象が、ポンプ光の周波数に応じて現れることがわかった。この結果は、物質の性質を光の周波数を変えることによって制御できる可能性を示している。

われわれのグループでは、電子相関現象のメカニズム解明の逆問題として、望みの性質をもった物質を理論的に設計する「電子相関物質設計」を提唱してきた。今回の研究成果により、「光を用いた物性設計」という考え方に道筋をつけたことになる。つまり、これまで設計材料として考えられてきた結晶構造や結晶を構成する原子の種類だけでなく、光照射という外部刺激を物質に与えることで望みの性質を生み出そうということである。結晶構造や原子の種類を変えるには化学的・物理的に物質をつくり変えねばならないが、光は周波数・強度を外部から変化させることができる制御性をもつという利点がある。この光を用いた物性設計という指針が、物性物理学の新たな地平を切り開くことを期待したい。本研究は、N. Tsuji *et al.*, *Physical Review Letters*, **103**, 047403, 2009 に掲載された。

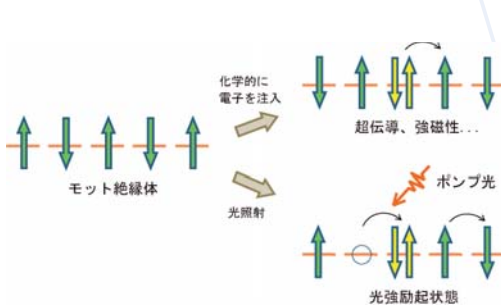


図1: 強相関電子系の相転移の概念図

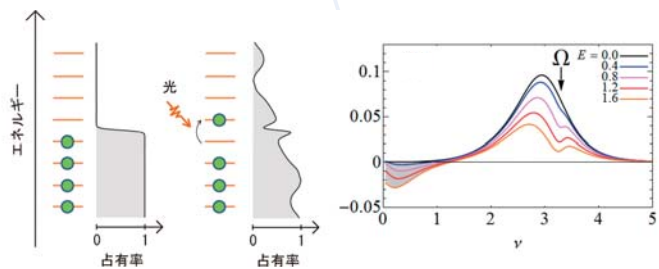


図2: 物質中の電子の平衡分布(左)と非平衡分布(中央)。右は計算により得られた光学伝導度スペクトルの例。プローブ光周波数 ν のゼロ近傍に負のピークが現れることがわかる。