

お互いに相手を探り合ってつながる神経回路

高坂 洋史 (物理学専攻 助教), 能瀬 聡直 (新領域創成科学研究科
複雑理工学専攻 教授, 物理学専攻 教授 兼任)

自分の手の人差し指を曲げようとしたとする。指を曲げる指令は、脳から発せられ、正しく配線された神経を伝わって人差し指の筋肉細胞に到達する。このように、私たちヒトを含む動物の体内では、驚くべき正確さで神経が配線されている。この配線は出生前の動物の体内で形成される。個々の神経細胞は、軸索という導線を伸ばし、情報を伝える相手(標的細胞)を見つけ出し、その表面にシナプスとよばれる接着構造をつくってつながる。個々の神経細胞が一体どのようにして体内の無数の細胞の中から正しい標的細胞を見つけ出すのか(標的選択)は、神経科学の大きな問題のひとつである。

神経細胞は長い軸索を伸ばして標的細胞と接続する。そのため、従来、標的選択の主役は神経細胞であり、標的細胞は「標識分子」という目印のタンパク質を細胞表面に提示して、探し出されるのを待っているだけと考えられてきた。しかし実は、生体内で標的選択が進行する実態はほとんど明らかになっていない。なぜなら生体内での現象の可視化が容易ではないからである。

生体内可視化を可能にした強力なツールが、2008年のノー

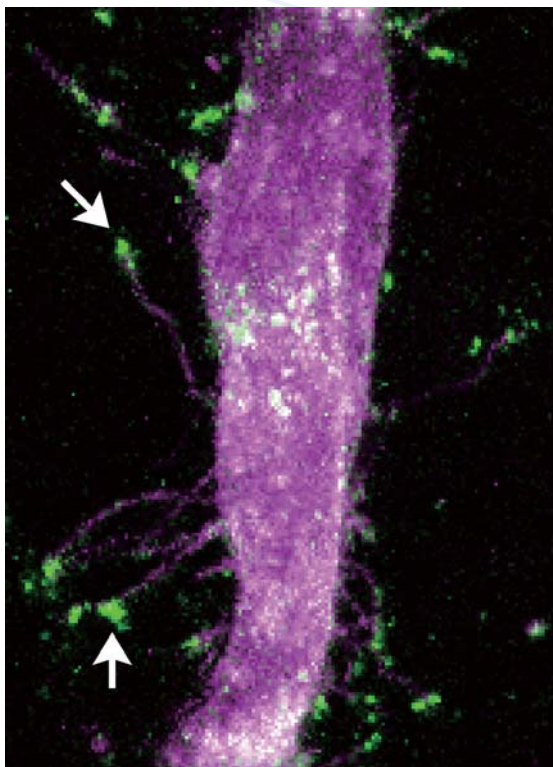
ベル化学賞の受賞テーマになった蛍光タンパク質 GFP である。従来の蛍光試薬と異なり GFP はタンパク質なので、細胞自身につくらせて生体内で光らせることができる。われわれは以前、ショウジョウバエの神経細胞と標的細胞に蛍光タンパク質 GFP を発現させ、レーザー顕微鏡を用いて、シナプス形成過程の生体内可視化に成功した(H. Kohsaka *et al.*, *Journal of Cell Biology*, **179**, 1289-1300, 2007)。今回、この技術を用いて、標的選択の生体内可視化に取り組んだ。

GFP を用いて標的細胞(筋肉細胞 M12)の形を観察すると、細胞表面から微小突起が伸縮するのが観察される。微小突起の挙動を詳しく調べたところ、将来 M12 とシナプス接続しない神経細胞との接触はすべて離れてしまったのに対し、将来 M12 とシナプス接続する神経細胞との接触は、約半分が安定に維持された。このことは、標的細胞の微小突起が正しい相手を見分けていることを示唆する。

次に標的細胞の目印(標識分子)の可視化を行った。カプリシャスという遺伝子は、M12 細胞の目印として働いていることが知られている(理学部ニュース 2006 年 3 月号 P.17 参照)。標識分子カプリシャスと GFP との融合タンパク質を M12 に発現させたところ、微小突起の先端に強く濃縮することが観察された(図)。以上により、標的細胞は単に待っているのではなく、微小突起を使って神経細胞を探し出していることが明らかになった。

従来、神経細胞が標的細胞を探し出すと考えられてきたが、それに加えて、本研究では、逆に標的細胞が神経細胞を探し出すというしくみがあることを明らかにした。哺乳類の脳内の標的細胞(この場合、神経細胞)も微小突起を伸縮させている。また、哺乳類のシナプスを構成する分子はショウジョウバエに共通しているものが多く、カプリシャスと類似のタンパク質も哺乳類に存在する。したがって、神経細胞と標的細胞がお互いに相手を探し出すしくみが、哺乳類の脳の形成過程にもある可能性が高い。そして、神経疾患の原因として神経配線の異常が見いだされた場合、神経細胞側のみならず、標的細胞側の問題も検討する必要があることが示唆される。

本研究は、H. Kohsaka and A. Nose, *Development*, **136**, 1127-1135, 2009 (doi: 10.1242/10.1242/dev.027920) に掲載された。



■ 標的細胞 M12 の微小突起の先端に集積するカプリシャス(緑色、矢印)

(2009 年 3 月 6 日プレスリリース)