

自律的に形成される嗅覚神経回路

竹内 春樹 (生物化学専攻 特任助教),
坂野 仁 (生物化学専攻 教授)

ヒトを含む高等動物の脳は、多数の神経細胞からなる複雑かつ精巧に組織された神経回路によって、外界からの感覚情報を適切に処理し行動する。この情報処理の根幹をなす神経回路がどのように形成されるのかという問題は、神経科学における不可避の課題のひとつであると考えられる。今回われわれは、マウス嗅覚系をモデルとして、これまで考えられていたものとは異なる新しい神経回路形成のメカニズムを明らかにした。

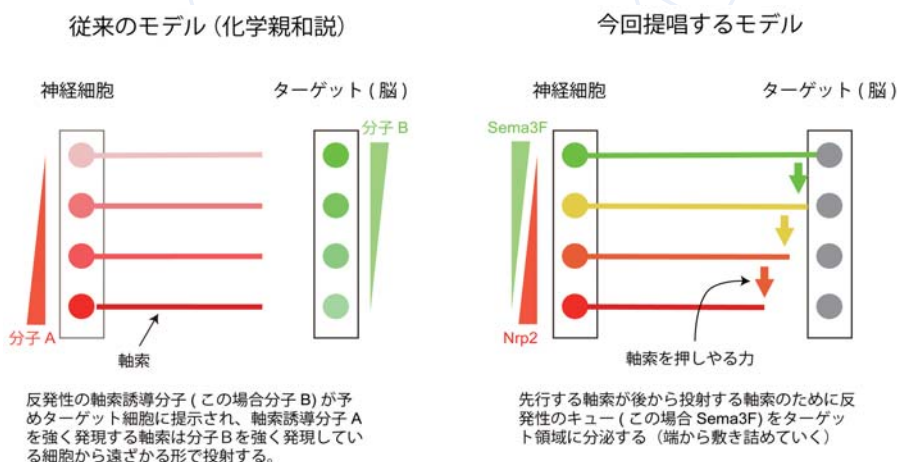
神経回路形成に関しては、これまでロジャー・スペリー (Roger Sperry; 1981年ノーベル賞受賞) の提唱した“化学親和性モデル”を基礎に、主として視覚系を用いて研究が進められてきた。すなわち視覚系の場合、投射する軸索や投射先に相補的な濃度勾配をなして発現する反発性の軸索誘導分子が、神経軸索の投射位置を決定すると考えられている。この軸索末端に発現する受容体分子と投射ターゲットに存在する軸索誘導分子の相互作用によって投射位置が決まるという考え方は、きわめて自然でこれまで広く受け入れられて来た。しかしながら、マウスの嗅覚系では、ターゲットに相当する嗅球の細胞がない状態においても嗅覚神経細胞 (嗅細胞) 自身で自律的に神経回路が形成されることがわかっており、既存のモデルに当てはまらない新しいメカニズムの存在が示唆されていた。そこでわれわれは、この嗅覚神経回路の形成メカニズムを分子レベルで理解するために、脳のさまざまな領域において神経回路形成に関わる軸索誘導分子、ニューロピリン2 (Nrp2) に着目した。この分子は、嗅上皮に存在する嗅細胞において濃度勾配をもって発現しており、遺伝子改変技術によってこの遺伝子を欠

失すると、嗅覚神経回路に異常なパターンが現れることを明らかとした。さらにわれわれは、Nrp2の反発性のリガンドであるSema3Fについても解析を行い、Sema3Fはターゲットの細胞ではなく投射する嗅細胞においてNrp2と相補的に発現していること、そして発生過程において先行する軸索によってターゲットである嗅球領域に運び込まれ、後から投射するNrp2を発現する軸索に対して反発性のキューとして働くということ突き止めた。ここで重要なことは、通常ターゲットに発現する軸索誘導分子が、先着する軸索によってもち込まれ、遅れて到達する軸索に対して反発性の誘導分子となっている点である。このターゲット細胞に依存しない自律的な神経回路の形成メカニズムは、高等動物の脳における新しいモデルであり、動物種ごとに匂いを受容する受容体の数や鼻の大きさ、形などが大きく変化する嗅覚系において、非常に合理的なストラテジーであると考えられる。

また、よく発生の過程は進化をたどる形で行われるといわれるが、興味深いことに、嗅球へと先に軸索を伸長させ神経回路を形成する嗅細胞は、魚類から存在する進化的に保存された匂い受容体を発現し、先天的な匂いの情報処理に関わるということが明らかとなっている。これらの知見は、今回の研究が一般的にいう「個体発生は系統発生をたどる」という考えにある程度の正当性を与えるものであるとも考察できる。

以上の成果は、H. Takeuchi *et al.*, *Cell* 141, 1056 (2010) に掲載された。

(2010年6月11日プレスリリース)



■ 神経回路形成における従来のモデルと今回提唱されたモデル

木質細胞壁のミクロ構造を制御する遺伝子の発見

小田 祥久 (生物科学専攻 特任研究員),
 福田 裕穂 (生物科学専攻 教授)

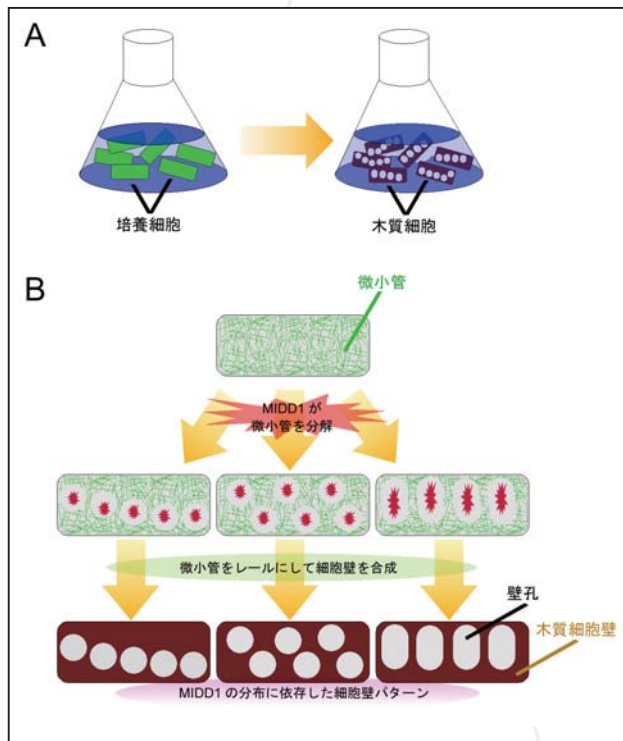
木材は陸上バイオマスの大きな部分を占め、石油や石炭などの化石資源に代わるエネルギーまた素材用のバイオマス資源として、人類に欠かせないものである。木材は木質細胞が作り出す丈夫な細胞壁が何層にも積み重なって作られているが、この細胞壁には無数の微小な孔が空いており、木材に通気性と柔軟性をもたらしている。今回、私たちはシロイヌナズナの培養細胞を用いた木質細胞の分化誘導系を開発し、木質細胞の細胞壁構造を制御する新規微小管付随タンパク質を発見した。

細胞壁の主成分であるセルロース微繊維である。セルロース微繊維は、細胞表層に並ぶ表層微小管をレールとして合成される。木質細胞においては、表層微小管の配置に偏りが生じるため局所的に細胞壁が肥厚し、それ以外の部分は細胞壁の微小な孔である壁孔となることが知られていた。しかしながら、そのような表層微小管の偏りを制御するメカニズムは長年にわたって未解明であった。私たちは、シロイヌナズナの培養細胞

に、木質細胞分化を誘導できるマスター転写因子の遺伝子を導入し、その発現を人為的に誘導することによって、木質細胞をきわめて高効率に作り出すことに成功した(図A)。この実験系を利用し、木質細胞で働く遺伝子群の発現をマイクロアレイ法によって網羅的に解析した。その結果、木質細胞の細胞壁構造を作り出す上で必須となる遺伝子が発見し、*Microtubule depletion domain 1 (MIDD1)*^{注)}と名付けた。*MIDD1* 遺伝子を作り出すタンパク質は局所的に細胞壁の合成を抑制する因子であり、このタンパク質の分布が異なると、細胞壁の構造もその分布を反映したものに変わることが分かった(図B)。*MIDD1* タンパク質が局所的に細胞壁の合成を抑制するメカニズムを明らかにするために、高感度の蛍光顕微鏡下で *MIDD1* タンパク質の挙動を詳細に解析したところ、*MIDD1* タンパク質は特定の領域の細胞膜と結合しながら、いっぽうでは、その近傍の表層微小管に結合していた。さらに、*MIDD1* タンパク質はそれらの微小管の先端(+端)に顕著に蓄積し、微小管を崩壊へ向かわせていた。以上の結果から、特定の細胞膜領域に局在する *MIDD1* タンパク質の働きによって表層微小管が局所的に消失し、その領域での細胞壁の肥厚が抑制されて壁孔が生じることが明らかとなった(図B)。このように微小管を局所的に崩壊させることによって細胞壁の構造を制御するというメカニズムは、今回初めて明らかになったものである。また、このメカニズムを応用すれば、*MIDD1* の働きを人為的に操作することによって木材のミクロ構造を変化させ、新たな木質素材を開発する道が拓けると期待される。

本研究は、Y. Oda *et al.*, *Current Biology* 20, 1197 (2010) に掲載された。

(2010年6月18日プレスリリース)



図：(A) シロイヌナズナの培養細胞(左)が特殊な転写因子の働きによって木質細胞に分化する(右)。
 (B) *MIDD1* が細胞壁合成のレールとなる微小管を局所的に破壊することにより、木質細胞に特徴的な細胞壁の構造が作り出される。

注) この研究の初期において、*MIDD1* タンパク質が微小管 (microtubule) の消失した領域 (depletion domain) に蓄積していたことからこのように名付けられた。

深部微動震源域の構造的特徴と海山引っ掻き仮説

井出 哲 (地球惑星科学専攻 准教授)

近年発見された深部微動は海溝型巨大地震発生に関係すると考えられている。そこで四国西部で起きる深部微動を解析し、微動源の位置と継続時間を推定した。その結果、微動発生場所によって異なる特徴が明らかになった。この特徴はプレート境界面上の摩擦特性不均質を表していると考えられる。同時に発見された微動源の線状構造と合わせて、これらの不均質が海山などのプレート境界の凸凹が沈み込む過程で上側プレートに付けた傷の多少によって百万年単位で形成されたという仮説が提案できる。

2000年以降、世界中の海溝型巨大地震発生地域の周辺で「ゆっくり地震」とか「深部微動」とかいわれる現象の発見が相次いでいる。これらは最大でマグニチュード7の地震と同程度の地殻変動を伴うものの、体を感じるようなゆれは起こさない奇妙な現象である。微弱に観測される地震波は都市なら交通機関や工場などが出す振動ノイズに埋もれてしまうほど小さい。この地震波を深部微動とよぶ。微動は海溝型巨大地震発生地域の下端付近、深さ約30kmで発生する。そのため海溝型巨

大地震に関連する現象として発生機構解明が期待されている。

今回、微動源の位置を精密に推定するとともにそれぞれの微動源の継続時間を測定し、その時間空間的なパターンを分析した。対象地域は四国西部、防災科学技術研究所高感度地震観測網(Hi-net)の連続地震波データ5年分を用いた。微動源位置と継続時間の推定結果から、以下のことがわかる。(1)微動源は直線状に並んでおり、その直線状構造は北北西または西北西の2通りの方向を向く(図中の矢印)。(2)微動は場所ごとに繰り返し間隔(数日から半年)と継続時間(数秒から数分)が異なる。それに伴い微動の時空間的広がり方にも地域の特徴がみられる。

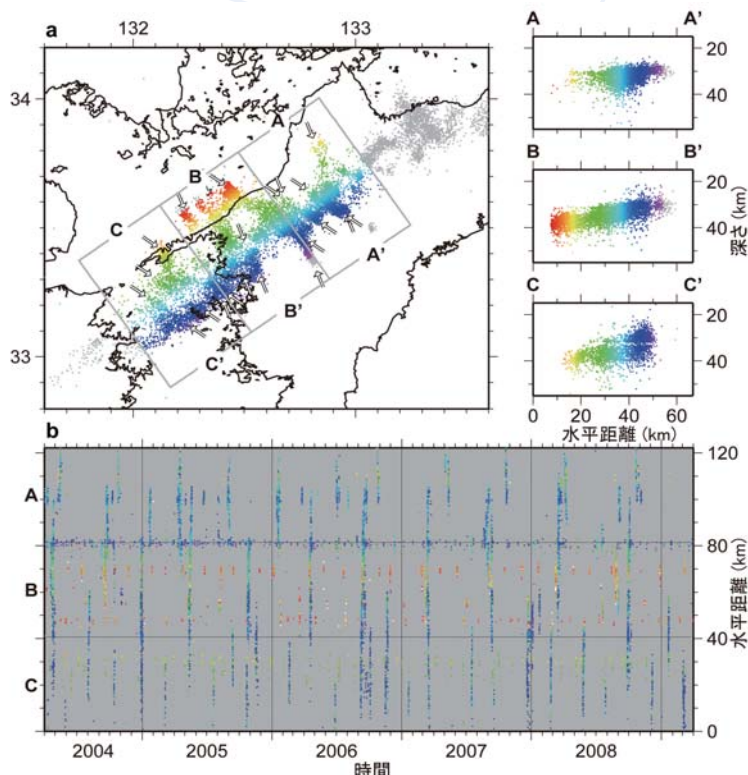
これらの観察事実から、微動はプレート境界に一樣に起きるのではなく、何らかの局所的性質で特徴づけられていることがわかる。一般に岩石同士のすべり運動はすべり面の摩擦特性によって不安定的にまたは安定的に起きる。不均質性はこのような摩擦特性を反映するだろう。また微動の直線状構造の方向は過去のプレート運動の方向(現在:西北西、約300万年以前:

北北西)と一致する。したがってこの不均質性は過去のプレート運動に原因がありそうである。

そこで「海山引っ掻きモデル」を考えることができる。微動の発生には地下の鉱物の脱水反応による水とその水が引き起こす鉱物の変成が影響する。水によってマンツルの岩石が変成し、境界面の摩擦特性が変化するのである。その変成は一樣には起こらない。フィリピン海プレート上の海山などの凸凹構造が沈み込み、応力不均質を引き起こす(引っ掻く)ときに、沈み込み方向に効率よく水を輸送することで、その方向に特に良く変成が進み、直線的構造になる。すなわち地質年代スケールのプレート運動の結果が現在の微動発生源分布となる。世界中で発見されている微動活動にもこの仮説が適用できるか、今後検証する必要がある。

本研究は、S. Ide, *Nature* 466, 356 (2010) に掲載された。

(2010年7月15日プレスリリース)



推定された微動源の位置、場所によって色を変えてある。a 地図表示および AA', BB', CC' での断面図、直線状構造(矢印)がみられる。b 時空間表示、同じ色がほぼ等間隔に繰り返す。

約 22 億年前の全球凍結は大気・生命進化の起爆剤？

関根 康人（新領域創成科学研究科複雑理工学専攻 助教），
田近 英一（新領域創成科学研究科複雑理工学専攻 教授，地球惑星科学専攻 兼任）

全球凍結とは、地球表面がほとんどすべて凍りついてしまう現象であり、地球史上最大級の環境変動だといえる。全球凍結は、今から約 22 億年前、7 億年前、6 億年前の少なくとも 3 回生じたと考えられている。とくに約 22 億年前の全球凍結直後には、大気酸素濃度がほぼゼロから現在の 1/100 以上のレベルにまで急激に増大した。全球凍結がどのようにして酸素の増大を引き起こしたのか？本研究では、地球史において最重要ともいえるこれら 2 つのイベント間の“ミッシングリンク”を解明した。

現在、地球大気の 21% を占める酸素は、地球史を通じて徐々に増えてきたわけではなく、特定の時期に急激に増加したと考えられている。とくに、今から約 22 億年前の“大酸化イベント”とよばれる時期には、光合成生物の大繁殖によって膨大な量の酸素が生産された。放出された酸素は、表層の物質を酸化し生態系を一変させ、真核生物の誕生につながった。

なぜこの時期に大酸化イベントが起こったのだろうか？その謎に迫る鍵は、その直前に起きた全球凍結にあるかも知れない。われわれは当時の地層が分布する北米大陸の 2 地域（米国・ミシガン州およびカナダ・オンタリオ州）において地質調査を実施し、全球凍結から大酸化イベントまでが連続的に記録された地層の分析を進めてきた。その結果、全球凍結終了直後から大酸化イベントへ至る環境変動に関して、(1) 大量の軽い炭素の同位体が、氷河の融解直後に大気および海洋に供給された

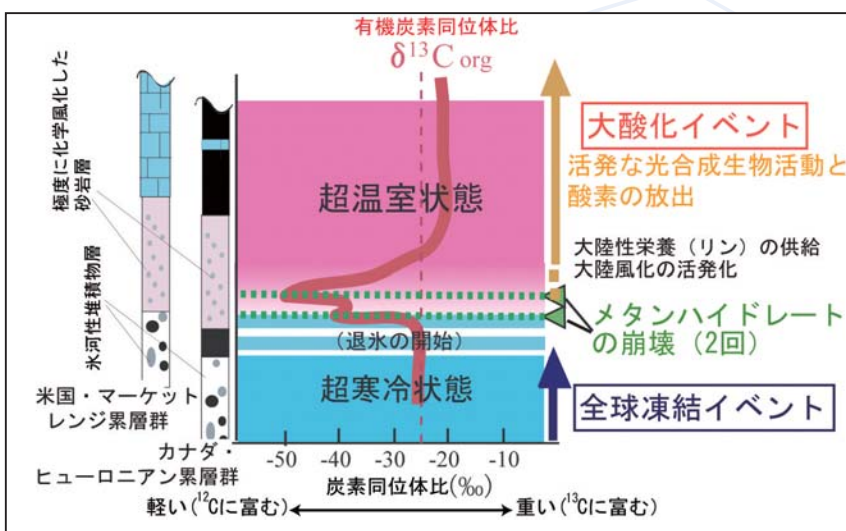
こと、(2) 軽い炭素の供給にあわせて、極端に激しい大陸風化（すなわち超温暖化）が生じたこと、が明らかになった。

これらのデータを最もよく説明するのはメタンハイドレートの分解である。メタンハイドレートとは、かご状の氷の結晶内部にメタンが閉じ込められたもので、閉じ込められたメタンは同位体的にひじょうに軽い炭素からなる。また、温室効果ガスであるメタンが大気に放出されれば、地表気温は上昇する。実際、炭素同位体比から推定される量のメタンが放出された場合、地表気温は約 30℃ も上昇し、大陸の化学的風化作用は数倍にも増加する。

この結果に基づき、われわれは次のような全球凍結後の環境変動のシナリオを提唱する。いまから約 22 億年前、地球は全球凍結状態にあり、海底堆積物中において生産されたメタンはメタンハイドレートとして大量に蓄積された。やがて全球凍結が終わると、メタンハイドレートが分解し、メタンが大気に放出される。メタンの放出はさらなる温暖化とメタンハイドレートの分解を招き、温暖化が暴走的に進行する。メタンの放出による超温室条件下で大陸の化学的風化が劇的に増大する。その結果、大陸から大量の栄養塩が海洋に供給され、大規模な富栄養化にともなう光合成細菌（シアノバクテリア）の大繁殖が継続的に生じたことによって、大酸化イベントが引き起こされた。

以上の成果は、Y. Sekine *et al.*, *Geochemistry, Geophysics, Geosystems* 11, Q08019 (2010) に掲載された。

(2010 年 7 月 26 日プレスリリース)



■ 全球凍結から大酸化イベントに至るまでの炭素同位体比変動と表層環境変動

筋肉が高効率である仕組みを解明

茅 元司 (物理学専攻 助教),
樋口 秀男 (物理学専攻 教授)

筋肉の収縮を司るタンパク質ミオシン1分子の弾性を高精度で測定して、伸ばすと硬く、押すと柔らかいことを発見した。さらに、運動時にはミオシンが8 nmの距離を動くことが観測された。これらの結果から、筋収縮中においてミオシンは、8 nmの動きにより大きな力を発することができ、いっぽう、力を出し終えた後においては、他のミオシンによって押されても柔らかく抵抗にならないことで、エネルギー効率を上げることが解明された。

筋肉は身体の運動に重要なばかりでなく、会話などわれわれのコミュニケーションに欠かせない組織である。この筋肉の運動を担っている素子はミオシンとよばれ、楕円状部位と紐状部位で構成された長さ数十 nmのタンパク質である。筋肉内でミオシンは周期的に並んだ重合体で、アクチン繊維と相互作用をして、アクチン繊維を滑らすことで筋肉を収縮させる。このとき、ミオシン分子に内在するバネ的な楕円部位が伸ばされ力を発生する。力を出し終えたミオシンは、他のミオシンがアクチン繊維をさらに滑らせるので、アクチン繊維に結合したまま引きずられ、紐状部位が押されることになる。このミオシンがアクチンから外れると、押されている分子のエネルギーは散逸して無駄になる。このように、ミオシンの弾性と滑り距離は力を出すときも、押されるときも収縮のキーポイントであるが、これまでの研究では精度が低く、これらの測定が困難であった。われわれは、高精度でタンパク質の位置を測定できる装置を開発して、弾性と滑り距離の測定に成功した。

実験では、ウサギの骨格筋からミオシンおよびアクチン分子を精製した。蛍光顕微鏡下でミオシン1分子の弾性を測定するために、ミオシン1分子をアクチン線維に結合した後、ア

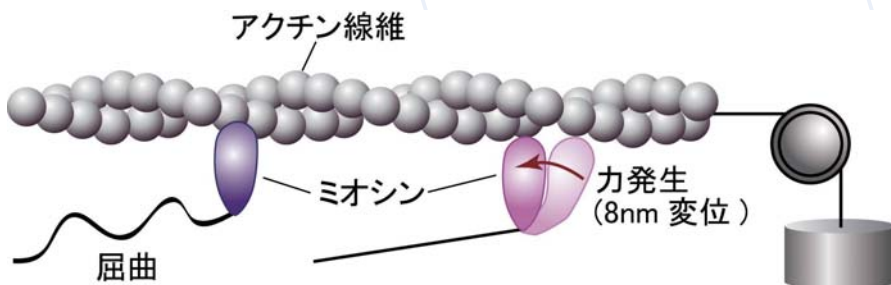
クチン線維の両端にプラスチック粒子を結合し、これらに集光したレーザー光を当てて、光の圧力によって左右に力を加えた。いっぽう、ミオシンの伸び縮み距離は、アクチンに結合した量子ドット (CdSe セレン化カドミウムの超微小結晶) の蛍光の重心位置から測定した。位置精度を上げるために、装置の振動ノイズを減らし、複数の量子ドットを含む粒子を形成して蛍光強度を増加させ、さらに、伸び縮みを繰り返し平均化することで光子の位置ノイズを減らした。これらの改良により、位置精度は0.3 nmに向上し、蛍光分子を用いた世界最高精度となった。この装置を用いてミオシンの伸びと力を測定した結果、ミオシン分子が引き伸ばされたときには、力が急激に増加する(硬い)のに対して、押し縮められたときは力がほとんど変化しない(柔らかい)ことがわかった。

次にエネルギー源であるATP (アデノシン三リン酸)を入れて、収縮に伴うミオシンの滑り距離を測定した。ミオシン分子はアクチン繊維を引っ張り、階段状の変位と力を発生した。変位1段の高さはミオシンの滑り距離に相当し、約8 nmであることが初めてわかった。

以上の結果を踏まえて筋肉の収縮のモデルを考えた(図)。ミオシン分子は、アクチン線維に結合して、これを8 nm動かす。このさいミオシン分子は、楕円部位が硬いバネのようになって伸ばされるため、大きな力を出すことができる。このミオシンがアクチンから外れる前に、他のミオシンがアクチン線維を動かすために、このミオシンは押し縮められる。押し縮められたとき、ミオシンの紐状部位はゴム紐のよう屈曲して抵抗にならず、エネルギーの無駄が小さく、したがって高エネルギー効率が可能となる。このミオシンの高エネルギー効率により、筋肉はより大きな力を出し、かつ速く動くことができるのだろう。

本 研 究 は M. Kaya and H. Higuchi,
Science 329, 686 (2010) に掲載された。

(2010年8月6日プレスリリース)



筋収縮のモデル：ミオシン2分子がアクチンと相互作用により仕事をしている。右のミオシンは8 nmの構造変化をしてアクチンを滑らせ、左のミオシンは押し縮められているが屈曲するので抵抗にならない。

星間炭素鎖分子の「宝庫」Lupus-1A 分子雲の発見

坂井 南美 (ビッグバン宇宙国際研究センター 助教)

炭素鎖分子は星間空間で最も特徴的な物質である。それらが放射する電波スペクトル線の強度が、これまで知られていた天体より数倍も明るい天体を、おおかみ座分子雲で発見した。この発見は、宇宙における物質進化の理解、未知の星間物質探査、および、星と惑星の誕生過程の理解に大きな可能性を拓くものである。

宇宙において、炭素は水素、ヘリウム、酸素について豊富に存在し、地球上の生命の主要構成要素でもある。炭素を含む物質は多種多様だが、星と星との間に漂う星間ガス(分子雲)の中では、炭素が直線状に連なった炭素鎖分子(C_nH や HC_nN など)が特徴的に存在する。炭素鎖分子は地上では自然に存在しないので、その存在自体が宇宙の化学の謎といえる。炭素鎖分子の生成、進化の理解は、星間化学の中心的課題である。

これまで、炭素鎖分子の研究に用いられてきた天体は、おうし座領域のTMC-1とよばれるまだ星が生まれていない分子雲であった(距離440光年)。炭素鎖分子が豊富なことでずば

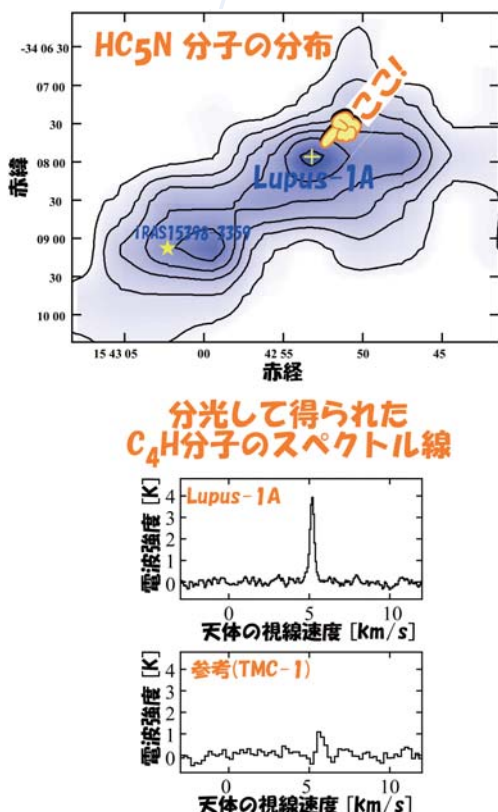
抜けていたからである。今回、われわれは、おおかみ座分子雲複合体(距離490光年)中に、TMC-1を凌ぐ強度で炭素鎖分子のスペクトル線を放射している分子雲を新たに発見した。太陽程度の質量をもつ原始星IRAS15398-3359周辺の観測のさいに偶然に見つけたもので、おおかみ座(Lupus)1番雲にある注目すべき天体として、Lupus-1Aと命名した。この天体で、さまざまな炭素鎖分子の観測を行ったところ、驚くべき結果を得た。長い炭素鎖分子 C_6H 、 HC_9N のスペクトル線のピーク強度はTMC-1の3倍近くに達し、炭素鎖分子の陰イオン、 C_4H^- 、 C_6H^- 、 C_8H^- までもが検出された。このうち、 C_4H^- はTMC-1でも未検出であったものである。炭素鎖分子の存在量で比べてもTMC-1に引けを取らず、まさに炭素鎖分子の「宝庫」であることがわかった。TMC-1の発見以来、34年間の長きにわたり、探せど探せど、このような分子雲は見つかってこなかった。今回の発見は、炭素鎖分子強度のチャンピオンの座を34年ぶりにTMC-1から奪い取ったものである。

TMC-1で炭素鎖分子が豊富なのは、TMC-1固有の理由のためと考えられたこともあった。しかし、今回の発見で分子雲の化学組成のひとつの特徴であることが確定した。分子雲は自己重力で収縮して新しい星を生みだす。最近、星誕生過程の多様性と、母体となる分子雲の化学組成の関係が注目されつつある。たとえば、分子雲の収縮の速度で炭素鎖分子の生成量が異なり得る。TMC-1やLupus-1Aのように炭素鎖分子が豊富な分子雲は、どのような星と惑星系を生み出すのか?2つの天体の共通性からその答えを抽出できると期待される。また、Lupus-1Aの発見により、TMC-1で行き詰まっていた未知分子探査が再び進展する意義は大きい。

Lupus-1Aは偶然に発見された。この分子雲がこれまで発見されなかったのは、北半球から観測しにくい南の空にあったからである。しかし、現在、チリに建設中のALMA望遠鏡が完成すると、絶好の観測対象となる。Lupus-1Aの発見は、星誕生過程における化学進化の総合的理解に、なくてはならない研究対象となるであろう。

本研究は N. Sakai et al., *Astrophysical Journal* 718, L49 (2010) に掲載されました。

(2010年8月6日プレスリリース)



(上) 原始星 IRAS15398-3359 のまわりの HC_5N 分子の分布図。原始星の右上(北西)に新しい分子雲コアを発見し、Lupus-1A と名付けた。
(下) Lupus-1A で検出された C_4H 分子の回転スペクトル線 ($N=9-8$)。TMC-1 と比べても圧倒的に強い。