

未来を話そう！

プロジェクト研究の紹介

神経回路形成プロジェクト

ニューロンが神経回路を形成していく際に、環境因子として重要な影響をニューロンに及ぼす細胞外基質について研究しています



脳のさまざまな働きの基盤となっているのが膨大な数のニューロンが複雑につながり合った「神経回路」です。

神経回路はニューロン同士がお互いに作用し合ったり、細胞の外にある環境因子がニューロンに影響を及ぼしたりすることで形成されていきます。

私たちのプロジェクトでは、中でもプロテオグリカンという物質に注目。ニューロンが情報伝達ネットワークを作るうえでどのように作用しているかを研究しています。

私たちのプロジェクトでは、胎児期に脳がどのようにしてできるのかについて、マウスを用いて研究しています。さらにショウジョウバエを用いて神経回路が形成される仕組みを、プロテオグリカンという物質に注目して研究しています。

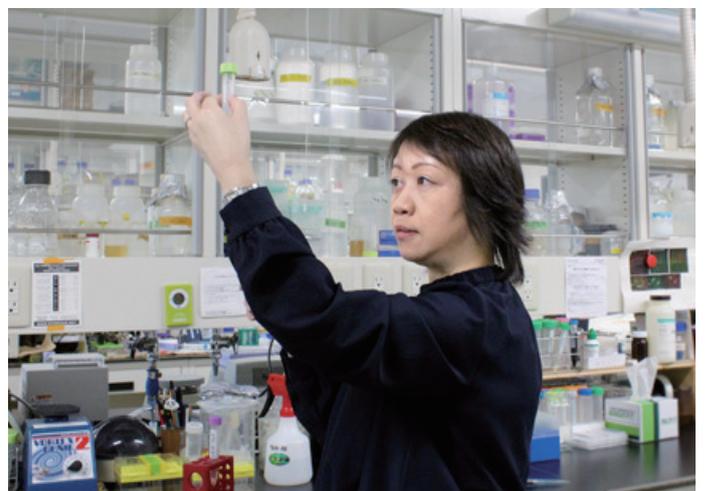


神経回路形成プロジェクト
丸山 千秋 プロジェクトリーダーが解説します。

Chiaki MARUYAMA
Project Leader

どんなことに役立つの？

膨大な数のニューロンが胎児期という限られた時間内に生まれ、大脳皮質内に整然と配置される仕組みは、まだまだわからないことも多く、日々研究が進んでいます。私たちは、ニューロンを取り囲む環境因子の働きが重要であると考え、そのメカニズムを明らかにしたいと思っています。その結果、精神・神経疾患の原因究明が可能になり、統合失調症や自閉症などの治療法の開発にも結びつくと考えています。

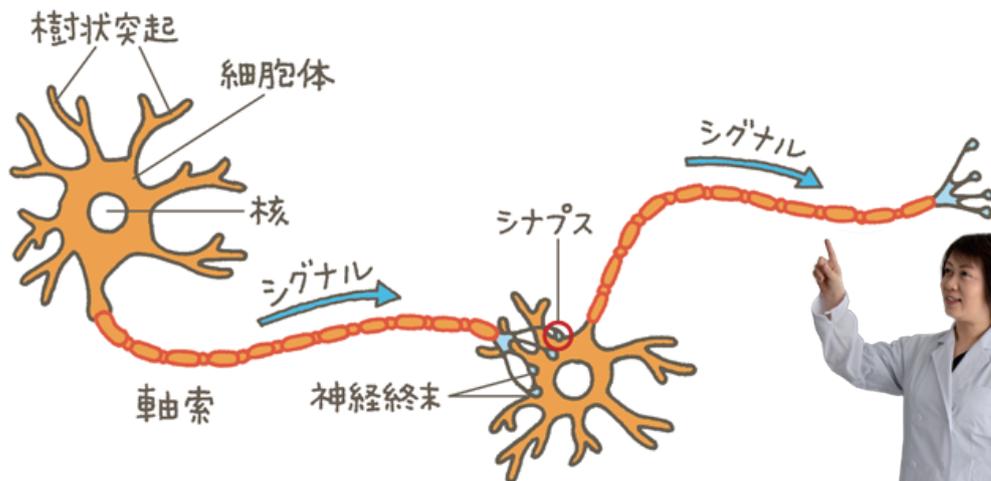


脳内のニューロンが 複雑に結びついてできた神経回路

—— 神経回路の役割は何でしょうか。

丸山 ヒトの脳内には千数百億個ともいわれる膨大な数のニューロンが存在します。ニューロンには、情報を受け取る「樹状突起」と情報を出力する「軸索」があり、ほかのニューロンとシナプスを介して複雑につながり合いながら、さまざまな情報を伝達しています。このネットワークを神経回路と呼んでいます。脳が働くための基盤ですね。

神経回路の情報伝達



ニューロンは、情報を送り出す軸索、情報を受け取る樹状突起を伸ばしながらネットワークをつくって行く。このネットワークが神経回路。



—— どのように形成されるのですか？

丸山 神経回路の形成のメカニズムは非常に複雑で多様です。発達過程の脳の中で誕生したニューロンが脳内を移動し、神経突起を適切に伸ばしてネットワークを作っていくのです。たとえば哺乳類の大脳皮質は6層構造になっていますが、それぞれの層に異なる形態や機能を持つニューロンが分布しています。

大脳皮質の最深部で誕生したニューロンは、当初、多極性の形を示しますが、脳の表層に向かって移動する過程で双極性の形に変わり、軸索と樹状突起を伸ばしながら発達していきます。

—— 神経回路形成でほかに重要な役割を果たす物質はありますか？

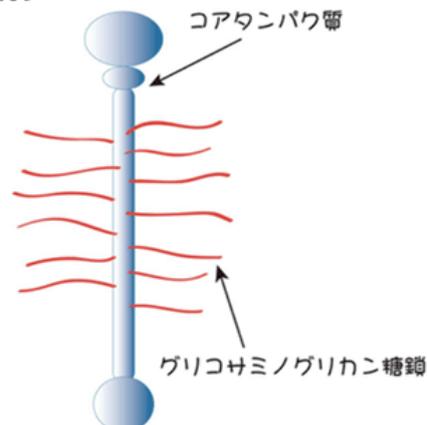
丸山 ニューロンだけではなく細胞の外にある「細胞外基質」といわれる物質も神経回路形成に作用していることが明らかになってきています。私たちはプロテオグリカンという細胞外基質成分に注目し、この物質が細胞間情報伝達ネットワークを構築するための骨格として機能しているという仮説のもとに研究を進めています。

—— プロテオグリカンとはどういうものですか？

丸山 コアタンパク質にコンドロイチン硫酸などのグリコサミノグリカン糖鎖が結合したものです。細胞と細胞の間のすき間や細胞の表面上に存在し、以前は組織を支える機械的な機能を果たしていると考えられていました。しかし、ショウジョウバエやマウスを使った実験から、プロテオグリカンにはニューロンをはじめとするさまざまな細胞の振る舞いを調節する働きがあり、細胞の増殖や移動、組織の形作りなどに必須の役割を果たしていることがわかってきました。

そのメカニズムの全容はまだ明らかではないですが、神経回路形成にはなくてはならないものなのです。

プロテオグリカン



プロテオグリカンは、コアタンパク質にコンドロイチン硫酸などのグリコサミノグリカン糖鎖が結合したものの

細胞外基質の異常が神経疾患の原因に？

—— 細胞外基質が適切に働かないとどんなことが起こると予想されますか。

丸山 ニューロンの振る舞いを適切に制御できず、神経回路形成に異常が生じることになります。その結果、精神疾患、神経疾患を引き起こす可能性があります。

たとえば細胞外基質の機能異常はニューロンの移動障害やシナプス形成の異常を引き起こし、統合失調症や自閉症、重度の場合には滑脳症などの脳奇形の原因となります。

—— そのような場合、治療法はあるのでしょうか。

丸山 まだまだ先のことですが、原理的には可能だと思います。特定の構造を持つコンドロイチン硫酸を注入することで、細胞外の環境を正常に近づけ、ニューロンの振る舞いを適切に修正する。その結果、症状が軽減するのではないかと考えています。

----- memo -----

神経疾患の治療薬開発に向けて

——疾病の治療法開発に向けての課題は何でしょうか？

丸山 ニューロンが正確に並ぶメカニズムに関する遺伝子が判明しても、それを治療に結びつけるには胎児期での遺伝子治療などの、技術的あるいは倫理的な問題があります。また、プロテオグリカンに関しては分子の構造が複雑なことですね。多くの酵素の働きによって、各種の糖がつながり合ったコンドロイチン硫酸のような糖鎖が合成されています。糖鎖は一本一本構造がかなり違うため、その構造と機能を決めるのが難しい、非常に扱いにくい物質なのです。化学系の研究者によってコンドロイチン硫酸の化学合成法が開発されつつありますから、彼らとの共同研究が今後重要になってくると考えています。

——まず目指していることは？

丸山 神経細胞が多極性から双極性に移行する時にプロテオグリカンが具体的にどのような情報伝達経路を制御しているのか。ここをまず明らかにしていきたいですね。

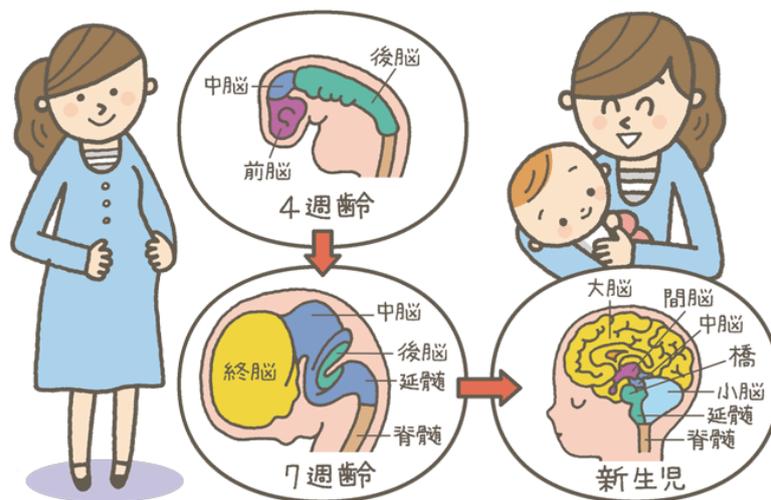


人間の脳の 神経回路は誕生後も成長します

脳の神経回路のおおよその骨格は母体にいる段階で形成されます。しかし、誕生後も脳は成長を続けます。したがって母体の栄養状態や、誕生後の環境も神経回路形成に重要な影響を与えます。もしも幼児が片方の目を眼帯で長期に覆うと、覆われた側の目は視力が衰えて見えにくくなってしまいます。これは使っていた側の目の情報が脳に集中するため、対応するニューロンが優位になるためです。このような現象は神経回路が完成する前の子どものみに起こり、成人の場合は同じようにしても視力に変化はありません。

神経回路形成期にある幼児期には、いろいろなものを見たり、聞いたり、触ったりと五感を十分に働かせる経験をすることが重要です。

新生児までの脳の発達



胎児の時期からニューロンが発生し、神経回路が形成され、シナプスが作られる。そして誕生後も成長が続く。そのため、幼児期に五感を働かせることが大切。

2019年9月17日

神村圭亮主席研究員及び前田信明客員研究員らは「シナプスの可塑性にプロテオグリカンが必要であることを解明」について米国科学雑誌「Cell Reports」に発表しました。

プロテオグリカンがシナプス可塑性を調節する分子メカニズムを解明

当プロジェクトの神村圭亮主席研究員と前田信明客員研究員らの研究チームは、ショウジョウバエを用いて経験依存的なシナプスの可塑性にプロテオグリカンの一つであるグリピカンが必要であることを明らかにしました。

この研究は、シナプスの形態・機能や動物の行動様式が環境変化や経験によって変化する分子メカニズムを明らかにしただけでなく、自閉症や統合失調症等の精神・神経疾患の治療にも役立つことが期待されます。

1. 研究の背景

私たちの脳は非常に多くの神経細胞（注 1）からできていますが、これらの神経細胞はシナプス（注 2）と呼ばれる特殊なつなぎ目で繋がり、情報のやり取りを行なっています。

これまで動物を取り巻く環境が変化し動物が新しいことを経験すると、シナプスの形態や情報伝達の効率が変化することで、動物の行動が適応的に修正されること（シナプス及び行動の可塑性）が知られています。脳のシナプスにおける情報のやり取りは、主にグルタミン酸（注 3）とそれを受け取るグルタミン酸受容体によって行われていますが、このやり取りが様々な経験に対応して正しく行われるには、グルタミン酸受容体の量が適切に調節されることが重要です。しかしながら、そのメカニズムについては未だ多くのことが分かっていません。

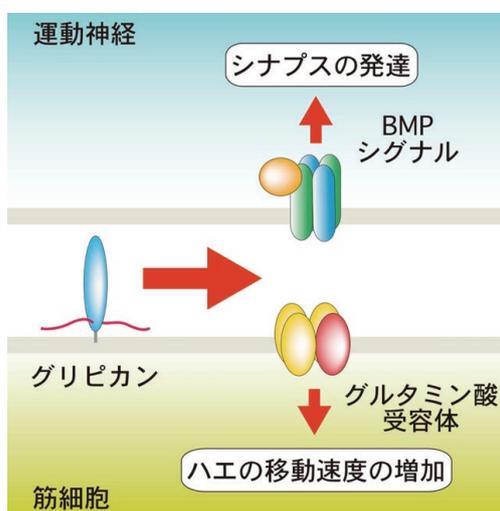
2. 研究の概要

これまでの研究から、ショウジョウバエは飢餓状態に陥ると、体内においてオクトパミン（哺乳動物のノルアドレナリン（注 4）に機能的に相当）が増大し、神経筋接合部におけるシナプスの数や個体の移動速度が増加することが知られていましたが、そのメカニズムについてはよく分かっていませんでした。

神村研究員らは、この飢餓時に誘導されるシナプスの形成や行動の変化がプロテオグリカン（注 5）の 1 つであるグリピカン（注 6）によって調節されていることを明らかにしました。神村らは、（1）飢餓時においてオクトパミンを介したシグナルはシナプスにおけるグリピカンの量を調節していること、また（2）グリピカンの機能が低下すると飢餓状態においてもシナプスの数や移動速度が変化しないことを見つけました。さらに詳細な解析を行ったところ、飢餓時ではシナプスにおけるグルタミン酸受容体の量やシナプスの発達を調節する BMP（注 7）のシグナル活性が増加しますが、グリピカンの働きが低下するとこれらが変化しないことが分かりました。この結果はグリピカンがグルタミン酸受容体や BMP シグナルをコントロールすることで、飢餓によって誘導されるシナプス及び行動の可塑性を調節することを示します。

3. 今後の展望

ヒトにおいては、自閉症や統合失調症などの疾患とプロテオグリカンの関連性が報告されており、本研究成果はこれらの精神・神経疾患の治療に役立つことが考えられます。



【図】
飢餓状態の時、グリピカンはグルタミン酸受容体の量や BMP シグナルの強さを調節し、シナプスの数やハエの移動速度が増加することで、より早く餌を見つけられるようになると考えられる。

注 1：神経細胞

電気的な信号を発生して、それを情報として高速に伝え、処理する特殊な細胞。神経細胞は、核のある細胞体とそこから伸びる突起で構成され、全体として細長い形をしている。突起からは、長い軸索と木の枝の様に複雑に分かれた短い樹状突起が伸びている。突起は別の神経細胞とつながり合って、神経回路を形成し、複雑なネットワークとなっている。神経細胞は、細胞体、軸索及び樹状突起の三つを合わせて一つの単位として捉え、ニューロン（神経単位）とも呼ばれる。

注 2：シナプス

神経細胞間、あるいは神経細胞と筋線維や他の種類の細胞との間に形成される接着した構造であり、神経細胞からの信号が伝達される。信号を伝える細胞をシナプス前細胞、信号を受け取る細胞をシナプス後細胞という。中枢神経で多くを占める化学シナプスでは、シナプス前細胞の神経終末（シナプス前部）から、グルタミン酸等の神経伝達物質が放出され、これをシナプス後細胞側が受け取る（シナプス後部）ことで信号が伝わる。

注 3：グルタミン酸

シナプスにおける興奮性の神経伝達物質のうち、約 70% を占めており、アミノ酸の一種である。動物の体内では、グルタミン酸受容体を介して神経伝達が行われる。

注 4：ノルアドレナリン

神経伝達物質やホルモンとして生体内で働く。末梢神経系では交感神経の神経伝達物質として働き、中枢神経系では覚醒・睡眠やストレスに関わる。また、扁桃体や海馬では長期記憶の形成を促進する。

注 5：プロテオグリカン

糖とタンパク質の複合体であり、臓器、脳、皮膚等の組織や、軟骨の主成分として存在している。

注 6：グリピカン

プロテオグリカンと呼ばれる糖タンパク質の一つ。ヘパラン硫酸と呼ばれる糖が鎖のように繋がった糖鎖を持つ。

注 7：BMP (Bone Morphogenetic Protein)

分泌型のタンパク質で、シナプスや神経だけでなく様々な器官の発達を調節する。

2018年4月19日

丸山千秋副参事研究員と前田信明プロジェクトリーダーらの研究チームは、胎児期に脳ができる仕組みの新たなメカニズムを明らかにしました。

胎児期に脳ができる仕組みに新たな発見

～最も早く生まれる神経細胞からのシナプス伝達が大脳新皮質形成を制御～

当プロジェクトの丸山千秋副参事研究員と前田信明プロジェクトリーダーらの研究チームは、胎児期に脳ができる仕組みの新たなメカニズムを明らかにしました。

思考や言語機能等を司る大脳新皮質（注 1）は哺乳類でのみ発達した部位であり、この中の 6 層にもわたる構造の内側に神経細胞（注 2）が精緻に配置されています。この構造は、胎児期に脳深部で生まれた神経細胞が脳表面に向かって次々と移動していくことによって形成されます。そして、この構造が乱れてしまうと、自閉症や統合失調症等の精神疾患の発症につながるということがわかっています。そもそも大脳新皮質の 6 層構造は、胎児期に脳の一番奥深くで生まれた神経細胞が、脳の表面に向かって次々と移動していくことによって形成されていくものです。

丸山研究員らは、この「移動」を促す信号が神経細胞に送られる仕組みを世界で初めて解明しました。研究は、「サブプレートニューロン」（注 3）と呼ばれる、大脳新皮質において最も早く誕生し、脳ができあがると消失してしまい、一時的にしか働かない神経細胞の機能について進めました。その結果、サブプレートニューロンが、その後次々と生まれる神経細胞とともに一時的にシナプス（注 4）を形成し、その神経細胞の最終目的地への移動を促す信号を送っていることを明らかにしました。

この研究成果は、これまでシナプスは成熟した神経細胞間での信号の伝達に使われるとされていた常識を覆す発見であり、今後、自閉症や統合失調症といった脳の発達に関連する疾患の原因解明につながる可能性が出てきました。

研究成果は、2018年4月19日午後2時（米国東時間）に米国科学誌「Science」にオンライン掲載されました。

<論文情報>

Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons

「サブプレートニューロンからのシナプス伝達が大脳新皮質の放射状神経細胞移動を制御する」

Ohtaka-Maruyama C, Okamoto M, Endo K, Oshima M, Kaneko N, Yura K, Okado H, Miyata T, Maeda N

<発表雑誌>

米国科学誌「Science」(2018年4月19日 オンライン掲載)

Science, 20 Apr 2018:Vol. 360, Issue 6386, pp. 313-317

DOI: 10.1126/science.aar2866

1. 研究の背景

思考や言語機能等を司る大脳の部位は、哺乳類においては大脳新皮質と呼ばれ、6層にわたる神経細胞により形成される層からできています。ヒトではこの層が形成される過程で不具合が生じると、脳の奇形や様々な精神・神経疾患の発症原因となります。このため、層形成のメカニズムを知ることは、これら疾患の理解や治療への応用に欠かせません。

胎児期に脳が形作られていく際、神経細胞は脳の奥深いところで誕生し、表の層に向かって長い距離を移動していきます。その際、「多極性移動」と「双極性移動(ロコモーション)」と呼ばれる2種類の方法により移動し、最終的には多数の神経細胞が精緻に配置された6層構造ができあがります。このような神経細胞の移動過程には様々な遺伝子が関与していますが、その遺伝子に変異が起こると、自閉症や統合失調症等の精神疾患の発症につながる事が明らかになってきています。しかしながら、これら2種類の移動方法がいつ切り替わるのかや、その場所、さらに、どのようにして切り替わるのかといった制御のメカニズムは不明でした。

2. 研究の概要

胎児期に大脳新皮質が形作られていく過程においては、大脳（注 5）の深部にある神経前駆細胞（注 6）は、分裂を繰り返して多数の神経細胞を生み出していきます。この神経細胞のうち、サブプレートニューロンは、大脳新皮質において最初に生まれ、成熟するもので、サブプレート層（注 7）と呼ばれる層を形成します。その後次々と生まれるサブプレートニューロン以外の神経細胞は、初めに多数の突起を伸ばした星型（多極性）の形態をとり、「多極性移動」と呼ばれるゆっくりした方向性の定まらない移動を行います。この神経細胞は、ある時、突然、二本の突起のみを伸ばした紡錘型の形態に変化し、脳の表面に向かって「ロコモーション（双極性）」と呼ばれる移動方法を取り、素早く移動するようになります。この一連の移動過程は放射状神経細胞移動（注 8）と呼ばれますが、後から生まれる神経細胞が次々この移動を繰り返すことで、最終的に多くの神経細胞が見事に並んだ 6 層構造ができあがります。

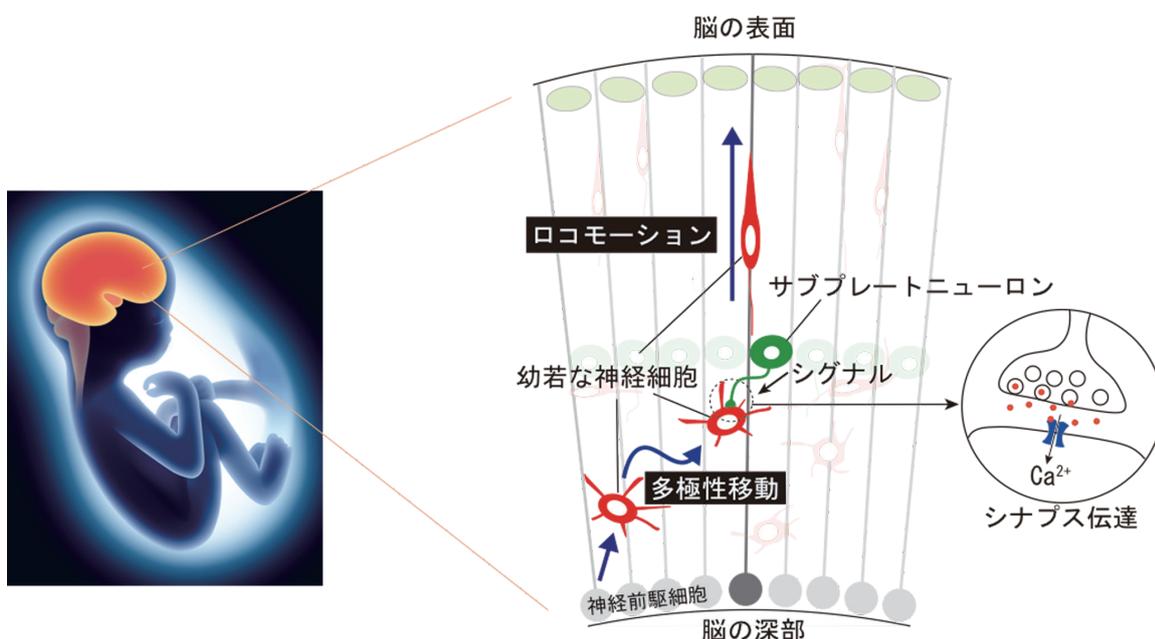
丸山研究者らは、マウス胎仔の大脳を用いて、この移動の様子を蛍光顕微鏡により詳しく観察し、「多極性移動」から「双極性移動」への移動方法の切り替えが、サブプレート層で起こっていることを見出しました。このことから移動方法の切り替えにはサブプレートニューロンが関与している可能性を考え、移動する神経細胞とサブプレートニューロンの相互作用をさらに観察しました。その結果、サブプレートニューロンが軸索（注 9）を活発に伸ばし、サブプレート層のすぐ下において、多極性移動を行う細胞と一過性のシナプスを形成することを見出しました。そこで、サブプレートニューロンのシナプス前部の活動を抑えたところ、移動する神経細胞が多極性移動の段階で留まり、双極性移動への切り替えが障害されました。逆に、サブプレートニューロンが、シナプスにおいて放出していると予想されるグルタミン酸（注 10）を、多極性移動を行う神経細胞の周りに局所的に投与すると、双極性移動への切り替えが促進されました。また、グルタミン酸受容体（NR1）遺伝子について、多極性移動を行う神経細胞から失わせ、シナプス後部の活動を阻害すると、移動が多極性移動の段階で停止することも明らかになりました。これらの結果から、生まれたばかりの神経細胞がその移動方法を切り替える場所やタイミングについては、サブプレートニューロンが、新生した神経細胞内において形成されるグルタミン酸作動性シナプスによって制御されていることがわかりました。

これまで、サブプレートニューロンは、生まれた後に消失してしまう一時的なもので、脳ができる際に、大脳新皮質と間脳（注 11）の間における神経の連絡網の形成に参与すると考えられていましたが、その神経細胞が移動する際の制御に関する機能は謎に包まれていました。今回の発見で、サブプレートニューロンが、積極的に後から生まれる神経細胞に対して移動を促す信号を送っていることが初めて明らかになりました。

3. 今後の展望

今回の研究成果は、シナプスは成熟した神経細胞同士の信号の伝達に使われるという、これまでの常識を覆す発見で、胎児期の脳内において、サブプレートニューロンは、生まれたばかりで未成熟な神経細胞に対してシナプスを介し、形態変化や移動方法の変化を促すことを初めて見出したものです。

この成果により、これまで不明だった自閉症や統合失調症等の神経疾患の病因解明につながるだけでなく、ヒトの脳はなぜ他の動物に比べて複雑な神経活動が可能になったのかといった脳進化の謎に近づける可能性もあると考えられます。



生まれたばかりの神経細胞は、方向性の定まらない多極性移動をします。その後より早く移動できる移動モード（ロコモーション）に変換します。この変換が障害されると神経細胞層の構造が乱れ、様々な神経疾患を発症します。今回の研究で、サブプレートニューロンは後から生まれる神経細胞にシナプスを介して信号を送り、移動様式の変換を促すことが初めて明らかになりました。

注 1：大脳新皮質

哺乳類の大脳にある 6 層の神経細胞層から構成される領域。各層には特徴的な形態と機能を示す神経細胞が分布し、誕生直後の神経細胞が規則的な移動を繰り返すことにより発達する。この 6 層構造は、発生期の大脳皮質の深部で生まれた多数の神経細胞が表層に向かって順に移動を繰り返すことにより形成される。生まれた直後の神経細胞は多数の突起を伸ばし、多極性移動と呼ばれる方向性の定まらないゆっくりした移動を行う。その後、突然、双極性の移動を行うようになり、脳表に向かって速やかに移動するようになる。到達後の神経細胞は、既に定着している神経細胞を乗り越えてさらに移動を続け、皮質表層付近で止まる。

注 2：神経細胞

電気的な信号を発して、それを情報として高速に伝え、処理する特殊な細胞。神経細胞は、核のある細胞体とそこから伸びる突起で構成され、全体として細長い形をしている。突起からは、長い軸索と木の枝の様に複雑に分かれた短い樹状突起が伸びている。突起は別の神経細胞とつながり合っ、神経回路を形成し、複雑なネットワークとなっている。神経細胞は、細胞体、軸索及び樹状突起の三つを合わせて一つの単位として捉え、ニューロン（神経単位）とも呼ばれる。

注 3：サブプレートニューロン

大脳新皮質において最も早く生まれる神経細胞であり、大脳新皮質と視床の間の神経連絡の形成に関係している。また、大脳新皮質の形成期に一時的に存在し、その後、消失するため、大脳新皮質の発達の制御のみに関わるものと考えられている。

注 4：シナプス

神経細胞間、あるいは神経細胞と筋線維や他の種類の細胞との間に形成される接着した構造であり、神経細胞からの信号が伝達される。信号を伝える細胞をシナプス前細胞、信号を受け取る細胞をシナプス後細胞という。中枢神経で多くを占める化学シナプスでは、シナプス前細胞の神経終末（シナプス前部）から、グルタミン酸等の神経伝達物質が放出され、これをシナプス後細胞側が受け取る（シナプス後部）ことで信号が伝わる。

注 5：大脳

頭蓋骨の直下に位置し、ヒトにおいては非常に発達している部位である。大きく分けて、大脳皮質、白質、大脳基底核の 3 つの構造に分けられる。主な機能は、知覚、知覚情報の分析、記憶や神経の伝導路である。大脳には数百億もの神経細胞があり、それぞれ平均数万個のシナプスを持つような複雑で巨大なネットワークである。

注 6：神経前駆細胞

神経系の未分化細胞で、分裂を限られた回数行った後に分化するものである。大脳皮質は、複数の神経前駆細胞が多様な神経細胞を産生した結果として構成されている。

注 7：サブプレート層

脳の皮質板と中間帯との間の領域。

注 8：放射状神経細胞移動

脳の発生時期に新たに生まれた神経細胞が、脳室帯と呼ばれる部位から脳の表面に向かって移動することをいう。

注 9：軸索

神経細胞の細胞体から延びている突起状のもので、信号の出力を行っている。その長さはヒトの場合で、隣接する細胞に接続するための数 mm のものから、脊髄中に伸びる数十 cm のものまでである。

注 10：グルタミン酸

シナプスにおける興奮性の神経伝達物質のうち、約 70% を占めており、アミノ酸の一種である。動物の体内では、グルタミン酸受容体を介して神経伝達が行われる。

注 11：間脳

大脳は大脳半球（終脳）と間脳から構成され、大脳半球と中脳の間にある自律神経の中枢。