

神経幹細胞の「渋滞」防止の意義としくみを発見

-大脳皮質形成不全の病因の解明と、ヒト脳進化の理解に期待-

<発表のポイント>

1. 神経幹細胞が「渋滞」なく動くことが、大脳の形成にとって重要であると明らかになりました。

- ・脳細胞の作り主である神経幹細胞は、核（遺伝情報の貯蔵区画）を反復的に動かすことがこれまでに知られていましたが、その意義は不明でした。
- ・幹細胞の「渋滞」を起こさせる実験を行なうと、過剰混雑に陥った幹細胞が本来の場所から逃げ出し、不適切な場所で分裂をしてしまい、大脳組織の構造が乱れました。
- ・「渋滞」のない効率的な核移動には、神経幹細胞が長く伸びた形をとることが重要と分かりました。

2. ヒトの大脳皮質形成不全の病態の理解、およびヒト大脳進化の理解につながると期待されます。

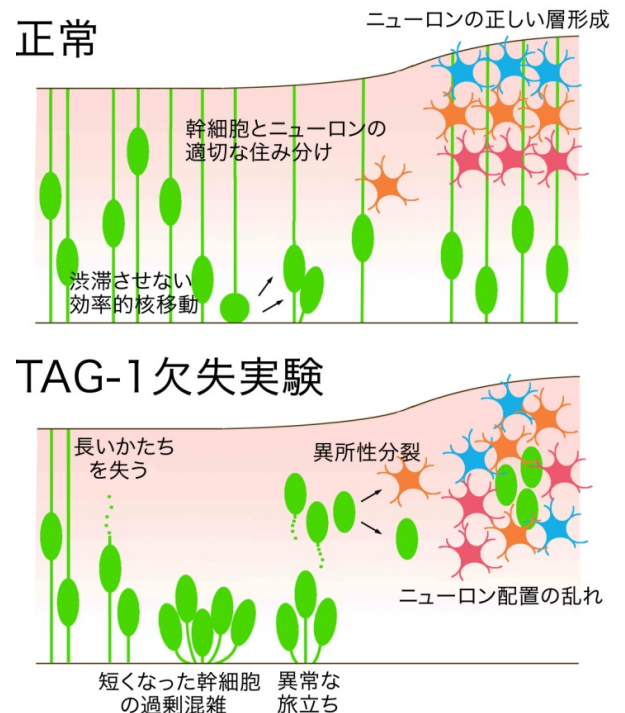
- ・実験的操作を通じて、マウス神経幹細胞の「過剰混雑から逃げ出す」という性質・反応性を浮かび上がらせることができました。この「反応性」への注目は、これまで原因不明であった先天性の大脳皮質疾患の病因の解明に役立つ可能性があり、また、ヒトの大脳をつくり出してきた進化現象を研究する上でのひとつの切り口にもなり得ると期待されます。

<要旨>

当研究グループは、大脳皮質の神経幹細胞が果たす新しい役割を見いだしました。本研究成果は、米国科学誌「ネイチャーニューロサイエンス」（米国時間 9 月 22 日付の電子版）に掲載されました。

神経幹細胞は、脳のさまざまな細胞を生み出す役目を担っています。当研究グループは、マウスに対する研究によって、大脳皮質の神経幹細胞が「細胞づくり」に加えて、脳の三次元的な構造を効率的に「組み立てる」ことにも大きく貢献すると明らかにしました。神経幹細胞は、自身の細長く伸びたかたちを利用して渋滞が起きないように適切な動きをします。この「長いかたち」「動き」を実験的に奪うと、過剰混雑が起き、やがて脳の組織構造がひどく乱れました。今回の研究成果は、これまで原因が分からなかったヒトの先天性脳形成不全の病因解明のきっかけとなると期待され、また、ヒトの脳がどのように進化してきたかを研究する基礎的なヒントとしての意義もあります。

本研究は、文部科学省の新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」（代表 宮田卓樹）による学際的な国内共同研究として推進されました。

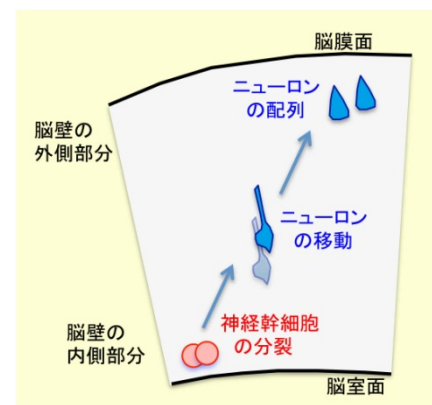


<解説>

1. 背景

①ニューロンは外、幹細胞は内

胎生期に脳が形成される過程では、まず、神経幹細胞の分裂によって多くの種類のニューロンが必要な数つくられること、そして、作られたニューロンがきちんと並び、組織構造・神経回路を築くこと、という2つのステップが重要です。神経幹細胞は、脳の壁の内の方（脳室という水たまりに面する付近）で分裂をし、ニューロンは壁の外側に配置されることが知られています。



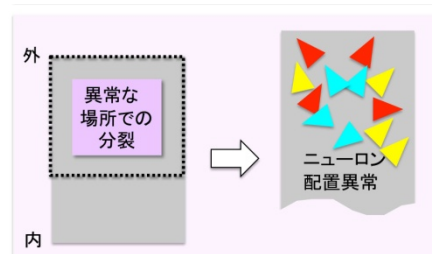
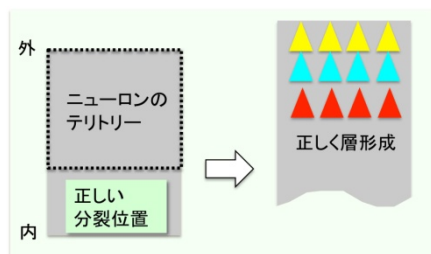
②ニューロン移動の異常 → 配置・回路の異常 → 脳機能の障害

もしニューロンが「壁の外側に適切にならぶ」ということを果たせないと、神経回路の構造が乱れ、てんかんなどの症状につながります。これまで「ニューロンが壁の外側に適切にならぶことができない」病態の理由として、もっぱらニューロン移動の障害が挙げられてきました。ニューロンが本来は壁の内側（ニューロンにとってのふるさと）から壁の外側（最終目的地）に向けて移動をするのですが、この移動が果たせないために「ならび」が不十分になるというものです。ヒトの先天性の脳形成異常に、この「ニューロン移動障害」で説明されるものがあります。いくつか原因となる遺伝子欠損も分かっています。

③幹細胞の分裂位置の異常 → ニューロン配置異常

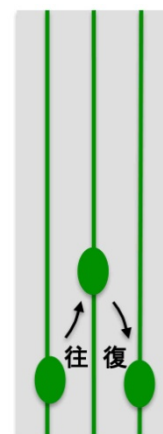
上記の理由に加えて、神経幹細胞が本来の「内」（脳室に近い箇所）ではなく「外」すなわち本来はニューロンしか存在してはいけない箇所に入り込んで行ってしまう、そこで分裂をし、でたらめにニューロンをばらまいてしまうというタイプの

「ニューロン配置異常」も知られています。ただ、これまでのところ、なぜ幹細胞が脳室付近から立ち去ってしまうのか、全く分かっていません。



④神経幹細胞は狭いところで反復・すれちがいをする

じつは、神経幹細胞は、脳室面から0.1ミリ程度の範囲で核の反復運動をすることが知られています。分裂は常に壁の端（脳室に面する箇所）で起こり、それ以外のタイミングにある細胞の核は脳室から離れるか、脳室に向かうかのどちらかです。たくさんいる神経幹細胞がめいめいのリズムで反復運動を行うので、集団としてみると、あちこちで絶えず「すれちがい」が起きていることになります。こうした動きを見せる神経幹細胞のいる環境はかなり細胞密度の高い状況にあります。空間的余裕（すき間）はほとんどありません。したがって、この状況は「狭い階段のなかにひしめく昇りの人と下りの人が上手にすれ違いあっている」という風に例えることができます。こうした核の「対向流」の意義について実験的に問われたことはこれまでありませんでした（適切な「対向流」がもし失われたらどうなるかと調べられたことはありませんでした）。一方、どうやって「狭い中でのうまい反復・すれちが



い」が成し遂げられるのか、「対向流」が効率よく成立している原理も分かっていませんでした。

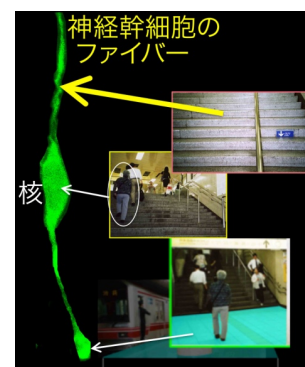
⑤過剰混雑が「脳室面からの立ち去り」を促すのではないかな？

当グループでは、今回「③」と「④」を結び付ける研究を行うことにしました。すなわち、「④」で述べたような「適切な動き・流れ」のうちとくに「脳室から離れる向きの移動」が行なわれな
い、すなわち、脳室近くのスペースからの「出」が渋滞し鈍る状況というのは、脳室近くの過剰
混雑を生むかもしれないと考えました。そして、この過剰混雑がある限界レベルを越えるとき、
神経幹細胞が「それ以上この場所（脳室近く）に居続けることはできない」という「緊急退避」
のような行動をとるのではないかなという仮説を立てました。つまりこの「過剰混雑」によって、
「③」で述べたような「神経幹細胞の脳室面からの立ち去り（異常な旅立ち）」が促されるので
はないかな、と考えました。



⑥「出」を阻止することを念頭に、神経幹細胞の「長さ」を奪う実験を行なった

当グループでは、岡本麻友美特任助教が中心になり、神経幹細胞の核移動のうち
脳室近くからの「出」をさまたげる可能性を念頭に、以下のような実験を行ないま
した。同グループでは、神経幹細胞が細長いかたちをしていることに注目しました。
脳室付近にある核にとって、もし細長いファイバー様の構造がずっと続いていれば、
移動に役立つのではないかな（地下鉄プラットフォームにひしめく乗客にとっての昇
り階段のように）と考え、「長いかたち」をとらせないように遺伝子操作を施す実験
を行いました。



2. 研究成果

①神経幹細胞が長いかたちをとるには、TAG-1 というタンパク質が必要

「長いかたちをとらせない」ために、宮田教授チームは、TAG-1 というタンパク質が作られ
ないようにする遺伝子操作実験を発生初期のマウス（ヒトの胎齢で 6~7 週頃に相当）に対して
行ないました。大脳の壁の神経幹細胞は、本来は壁の外側にまで伸びた長いかたちをしているの
ですが、TAG-1 を失うことで、幹細胞は「外側への伸び」が保てず、脳室側にしか体がない「き
わめて背が低い」状態になってしまいました。



②短くなってしまった神経幹細胞の核は脳室から離れることができず渋滞した

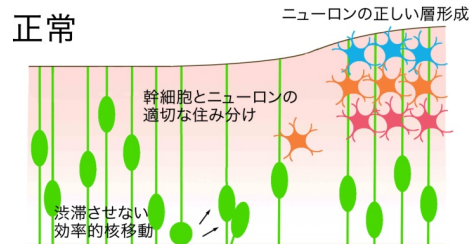
TAG-1 欠失によって短くなってしまった神経幹細胞（胎生 12 日目、ヒトの 7~8 週頃に相当）は、脳室か
ら離れる向きへの核移動ができないと分かりました。脳室近くのスペースには核の渋滞が起き、神経幹細胞た
ちは過剰混雑の状況に陥っていました。

③過剰混雑した神経幹細胞は異常な旅立ちをし、本来とは違う場所で分裂した

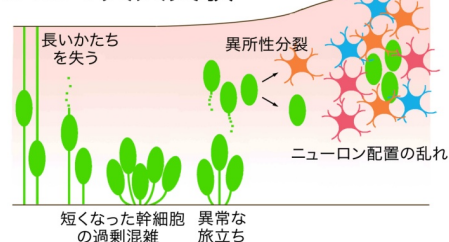
過剰混雑に陥った幹細胞は、翌日（胎生 13 日目、ヒトの 8~9 週頃に相当）までに、脳室に面する位置か
ら（過剰な圧に耐えかねての緊急避難的な感じで）抜け出し、より外側（脳膜のある方向）に無秩序に動い
て行きました。この「外側」領域は、本来は、移動を終えたニューロンたちによって占められるべき場所ですが、
異常な旅立ちをしてしまった幹細胞が、その「ニューロンテリトリー」に侵入して、そこで「異所性の分裂」
を行ないました。

④異所性分裂によって大脳皮質の層形成がひどく乱れた

異所性分裂は、胎生 15 日目（ヒトの 12~13 週頃）からそれ以降にかけても続きました。大脳皮質では何日もかけて多くの種類のニューロンが作られますが、この「異所性分裂」もニューロンの種類を揃えることには十分貢献すると分かりました。しかし、重要なことに、本来のふるさとでない箇所で作られ、いわば現地生産的にまき散らされるように供給されるニューロンたちは、本来つくるべき美しい層構造ではなく、モザイク状のでたらめな配置パターンを示しました。



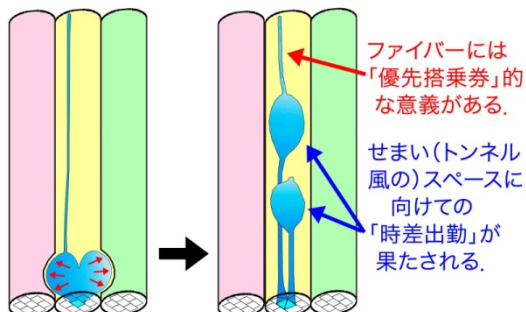
TAG-1 欠失実験



⑤神経幹細胞は、自身のファイバー構造を「子」細胞に譲り渡して、その動きを助ける

神経幹細胞は「長いまま」分裂して2つの「子」細胞を作る

片方の「子」細胞が、ファイバーを相続し、早く動く



本研究は、細胞観察を通じて、次のような「巧みなしく

み」を明らかにすることにも成功しました。神経幹細胞（親細胞）が分裂して2つの子ども細胞が誕生する際、親が保有していた「長いファイバー様のかたち」が、片方の「子」細胞に丸ごと相続されます。つまり、生まれた2つのきょうだい細胞には、生まれたときから、片方は長く、片方はそうでない、という形態的な差があるのです。そして、「ファイバー」を相続した「子」の方が早く動きます。つまり、最初に与えられた形態的な差のおかげで、きょうだい

間での核移動に関する不要な競争が避けられ、せまいトンネル状のスペースに向けて2つの「子」たちが順番に迅速に動いて行くことができるしくみになっています。この「順番に動く」ことが役立つ状況は、乗客全体の効率よい飛行機への搭乗のために一部の乗客の「優先搭乗」が有効である様子を思い起こさせます。また、大都会の鉄道が通勤客の「時差出勤」を勧めることにも通じます。

実験によって TAG-1 を無くされ短くなってしまった幹細胞から生まれた「子」細胞たちは、皆が「ファイバー」を持っておらず、本来の効率的な核移動状況から逸脱しています。そして、脳室近くの過剰混雑がどんどん悪化していきます。このように、本研究から、「ファイバー」という長い形態の重要性が明らかになりました。

3. 今後の展開

神経幹細胞に「混雑の度合いを感知し、本来の居場所である脳室面から離れていく」という性質があると分かったことで、以下のような進展が期待されます。

①医学的ならびに生物学的な期待

まず、医学的には、先天性脳形成不全の病因解明に貢献することが期待されます。これまで「ニューロンの配置の乱れ」の理由として想定はされながらも詳しい理由が分かっていた「神経幹細胞の異所性分裂」について、今回の成果がきっかけになって詳しいメカニズムの解明に至ることが期待されます。過剰混雑、力学的負荷を細胞がどう具体的に感知し、どんな細胞内イベントの結果として「脳室面からの立ち去り」が起きてしまうのか、など、今回とらえた細胞レベルでの現象にもとづいて、分子レベルでの解析が始まり、新しい知見が得られるものと期待されます。

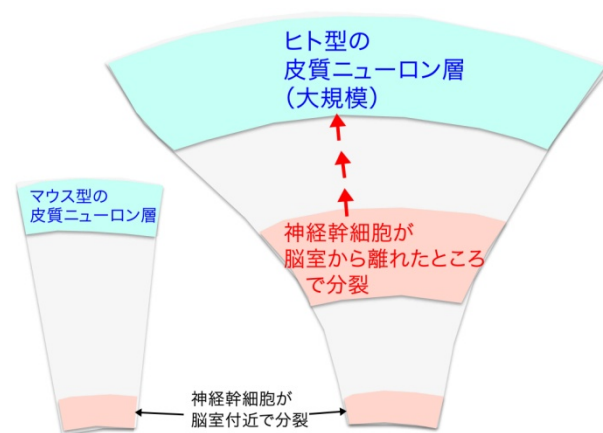


力学的負荷を細胞がどう感知し、自らの行動に活かしているか、については、脳以外の器官の作られ方の原理を知ろうとする各種研究でも注目されつつあります。今回の成果は、医学の枠を越えて、生物の形態形成研究に対して広くヒントを与える可能性があります。

②神経科学的な期待

神経科学の分野では、脳の構造がどのように進化してヒト型に至ったのか、重大な関心が持たれています。じつは、ヒト大脳では「神経幹細胞が脳室面から離れたところへ行って分裂する」ことが正常なイベントとして高頻度に起きています。これが、マウスなどの大脳との大きな違いであると最近分かってきました。今回マウスに対する負荷実験を通じてとらえることができた「混雑の感知をきっかけとする脳室面からの立ち去り」のメカニズムが進化の過程で何らかの意味を持った可能性について今後の研究が期待されます。

今回の研究では、「全細胞の動きの追跡」を通じて、定量的・統計的なデータを取得しました。このデータをもとにしてマウス以外の動物での研究や、数理モデル化・シミュレーションを用いる研究が進めば、そうした「戦略」の読み解きが詳しくできると予想されます。このように、本研究は、大脳の形成様式について動物種を越えて理解するための足場を築いたという意義を持ちます。



TAG-1-assisted progenitor elongation streamlines nuclear migration to optimize subapical crowding

Mayumi Okamoto¹, Takashi Namba², Tomoyasu Shinoda¹, Takefumi Kondo³, Tadashi Watanabe⁴, Yasuhiro Inoue⁴, Kosei Takeuchi^{5,6}, Yukiko Enomoto¹, Kumiko Ota¹, Kanako Oda^{5,7}, Yoshino Wada⁵, Ken Sagou¹, Kanako Saito¹, Akira Sakakibara¹, Ayano Kawaguchi¹, Kazunori Nakajima⁸, Taiji Adachi⁴, Toshihiko Fujimori⁹, Masahiro Ueda^{10,11,12}, Shigeo Hayashi³, Kozo Kaibuchi², & Takaki Miyata¹

¹Department of Anatomy and Cell Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550, Japan. ²Department of Cell Pharmacology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan. ³Laboratory for Morphogenetic Signaling, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe 650-0047, Japan. ⁴Department of Biomechanics, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan. ⁵Division of Molecular and Cellular Biology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata 951-8510, Japan. ⁶Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, Niigata 951-8510, Japan. ⁷Department of Comparative and Experimental Medicine, Brain Research Institute, Niigata 951-8510, Japan. ⁸Department of Anatomy, Keio University School of Medicine, Tokyo 160-8582, Japan. ⁹Division of Embryology, National Institute for Basic Biology, Okazaki 444-8787, Japan. ¹⁰Department of Biological Science, Osaka University Graduate School of Science, Toyonaka 560-0043, Japan. ¹¹JST, CREST, Toyonaka, 560-0043, Japan. ¹²Laboratory for Cell Signaling Dynamics, RIKEN Quantitative Biology Center, Suita 565-0874, Japan.