

令和2年8月14日

各報道機関文教担当記者 殿

## 脳を形成する神経細胞の分配機構を解明

### 【本研究成果のポイント】

- 多数の神経細胞が集まって脳の機能単位であるカラム構造を形成する仕組みを明らかにした。
- 1つの神経幹細胞から生まれた神経細胞どうしが反発し、異なるカラムに分配される「細胞系譜依存的反発」現象を見いだした。
- ダウン症の原因遺伝子 Down syndrome cell adhesion molecule1 (Dscam1) の働きによって、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞には同じラベルが付けられ、同じラベルを持つ神経細胞どうしは反発することを見いだした。
- Dscam1 の機能が失われると細胞系譜依存的反発が生じなくなり、カラム構造に異常が生じることを見いだした。

金沢大学新学術創成研究機構の佐藤純教授らの共同研究グループは、脳の解析モデルとされるショウジョウバエの脳を用いて、ダウン症の原因遺伝子である Dscam1 が脳のカラム形成において中心的な働きをすることを明らかにしました。

私たちの脳は無数の神経細胞から成りますが、神経細胞は無秩序に配置されているわけではなく、多数の神経細胞が規則正しく集まったカラム構造を示します。カラム構造は脳の機能単位として働き、脳の機能を実現する上で重要です。しかし、多数の神経細胞がどのようにして集合し、カラム構造を形成するのかは分かっていませんでした。

また、脳の形成過程においては、神経幹細胞と呼ばれる特別な細胞が多数の神経細胞を生み出します。哺乳類を用いた研究では、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞の集団がカラム形成と密接に関係するといわれていますが、その詳細は明らかになっていませんでした。

本研究グループは、哺乳類の脳と同様にカラム構造を示すショウジョウバエの脳を用いた実験により、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞どうしが反発し、異なるカラムに分配される「細胞系譜依存的反発」現象を見いだしました。

また、この過程においてダウン症の原因遺伝子の1つである Dscam1 が重要な働きをすることを見いだしました。Dscam1 は約2万もの異なるタイプの遺伝子から成り、これが神経幹細胞において一過的に発現することで、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞の集団は同じ色でラベルされます。さらに、同じ色でラベルされた神経細胞どうしが

**Dscam1 の働きによって反発することにより、異なるカラムに分配されることが分かりました。実際、Dscam1 の機能が失われると、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞が同じカラムに投射し、周囲のカラムの構造に異常が生じることを見いだしました。**

細胞系譜に依存したカラム形成機構はヒトを含めたあらゆる動物において共通していると考えられ、本研究成果はヒトの脳の形成機構の解明、神経疾患の発症機構の解明への応用が期待されます。

本研究成果は、2020年8月13日13時(英国時間)に英国科学誌『*Nature Communications*』のオンライン版に掲載されました。

### 【研究の背景】

私たちの脳は無数の神経細胞から成りますが、神経細胞は無秩序に配置されているわけではなく、多数の神経細胞が規則正しく集まったカラム構造を示します。コンピューターにおいては無数のトランジスタが集積した IC チップが基板上に配置されていますが、それと同様に、私たちの脳においては無数の神経細胞が集積したカラム構造が脳の機能単位として働き、脳の機能を実現する上で重要な役割を果たしています。

また、脳の形成過程においては、神経幹細胞と呼ばれる特別な細胞が多数の神経細胞を生み出します。哺乳類を用いた研究では、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞の集団がカラム形成と密接に関係するという仮説が提唱されていますが、この仮説がどの程度正しいのか、また、この過程がどのような仕組みによって実現しているのかについては分かっていませんでした。

ヒトを含めた哺乳類においては1つのカラムは数万もの神経細胞から成るといわれ、その形成機構の全貌を明らかにすることは非常に困難です。一方、哺乳類と同様にカラム構造を示すショウジョウバエの脳は、1つのカラムに含まれる神経細胞の数が百程度であるといわれていることから、ショウジョウバエはカラム構造の形成機構を調べる上で優れた実験動物であるといえます。そこで本研究では、ショウジョウバエの脳を用いることにより、上記の仮説を検証し、さらに神経細胞が複数のカラムに分配される仕組みを解明しました。

### 【研究成果の概要】

ショウジョウバエの脳の形成過程においても、神経幹細胞が多数の神経細胞を生み出します。本研究グループは1つの神経幹細胞から生まれた神経細胞をモザイク解析と呼ばれる手法によって可視化し、カラムとの位置関係を調べることで、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞どうしが反発し、異なるカラムに分配される「細胞系譜依存的反発」現象を見いだしました(図1)。

このような現象が生じるためには、神経幹細胞一つ一つについて、生み出された神経細胞が識別され、ラベルされる必要があると考えられます。ショウジョウバエにおける Dscam1 遺伝子はヒトにおけるダウン症の原因遺伝子の1つである Dscam と相同な遺伝子で、1つの遺伝子が2万種類もの異なるタイプの遺伝子から成ることが知られていま

す。本研究グループは、この2万種類もの異なるタイプの Dscam1 遺伝子が神経細胞のラベルとして使われている可能性を検証しました。その結果、Dscam1 が神経幹細胞において一過的に発現することで、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞の集団が同じタイプの Dscam1 でラベルされることを見いだしました。図1の例に従って説明すると、同じ色でラベルされた神経細胞どうしが反発することで、異なるカラムに分配されます。実際、Dscam1 の機能が失われると、同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞が同じカラムに投射し、周囲のカラムの構造に異常が生じることを見いだしました（図2）。このことから、Dscam1 は細胞系譜依存的反発とそれに引き続くカラム形成において重要な役割を果たすことが分かります。

図1: Dscam1は同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞を同じ色でラベルする

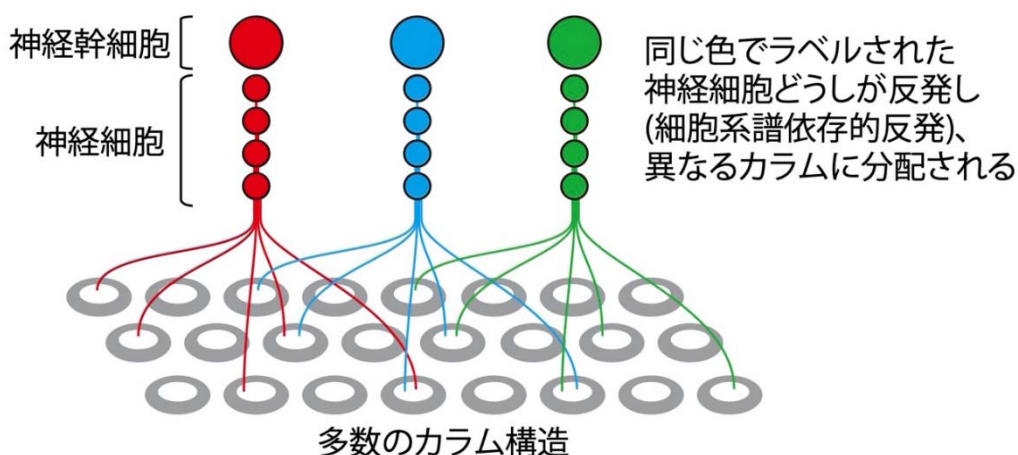
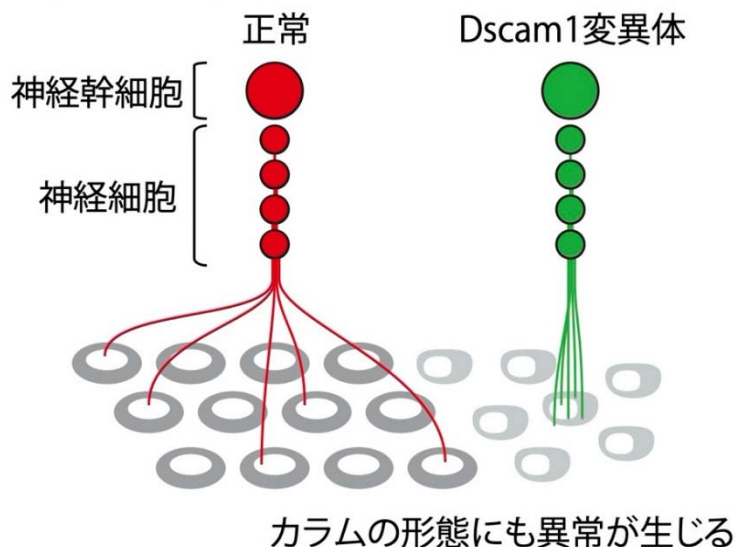


図2: Dscam1の機能が失われると同じ神経幹細胞から生まれた神経細胞が同じカラムに投射する



## 【研究成果の意義】

哺乳類において、細胞系譜に依存したカラム形成機構が提唱されていましたが、その詳細については未解明でした。本研究ではモデル動物としてショウジョウバエを用いることにより、細胞系譜依存的反発がカラム形成において重要な役割を果たすとともに、Dscam1 遺伝子が細胞系譜依存的反発とカラム形成を制御することを明らかにしました。神経幹細胞から神経細胞が生み出されるメカニズムや Dscam 遺伝子の働きはヒトを含めたあらゆる動物において共通していると考えられるため、本研究成果はヒトの脳の形成機構や神経疾患の発症機構の解明への応用が期待されます。

本研究は、科学技術振興機構（JST）CREST「生命現象における時空間パターンを支配する普遍的数理モデル導出に向けた数学理論の構築」（研究代表者：北海道大学 栄伸一郎，主たる共同研究者：佐藤純），文部科学省科学研究費補助金（新学術領域研究），日本学術振興会科学研究費助成事業（基盤研究（B），基盤研究（C））物質・デバイス領域共同研究拠点，武田科学振興財団などの支援を受けて実施されました。

## 【掲載論文】

雑誌名：Nature Communications

論文名：Dscam1 establishes the columnar units through lineage-dependent repulsion between sister neurons in the fly brain

（Dscam1 はショウジョウバエ脳において姉妹神経細胞間の細胞系譜依存的反発を介してカラム構造の形成を制御する）

著者名：Chuyan Liu, Olena Trush, Xujun Han, Miaoxing Wang, Rie Takayama, Tetsuo Yasugi, Takashi Hayashi and Makoto Sato

（チュヤンリュウ，オレーナトルシュ，シュジュンハン，ミャオシンワン，高山理恵，八杉徹雄，林貴史，佐藤純）

掲載日時：2020年8月13日13時（英国時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.1038/s41467-020-17931-w

-----  
**【本件に関するお問い合わせ先】**

■ 研究内容に関すること

金沢大学新学術創成研究機構

革新的統合バイオ研究コア数理神経科学ユニット・教授

佐藤 純 (さとう まこと)

TEL : 076-265-2843 (直通) FAX : 076-234-4239

E-mail : makotos@staff.kanazawa-u.ac.jp

■ 広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

本田 彩子 (ほんだ あやこ)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学研究・社会共創推進部研究推進課

四十万 麻由美 (しじま まゆみ)

TEL : 076-264-6186

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp