

平成 29 年 7 月 24 日

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 平成 29 年 7 月 26 日(水)午前 7 時
 新聞 … 日本時間 平成 29 年 7 月 26 日(水)夕刊

左右の神経の混線を防ぐ“正中線の関所”を守る仕組み

■ 概要

江戸時代、三島からすぐ東にある箱根の関所では、入り鉄砲出女などの不適切な旅人が関所を通過することを防ぐために厳しい取り調べがおこなわれていました。同様に、発達期の脳や脊髄の中にも関所があり、越えてもよい神経と越えてはいけない神経の選別がおこなわれています。こうした関所での神経の選別の仕組みは比較的良好に研究されてきました。一方、もし、箱根の関所自体が壊れてしまったら、不適切な旅人も審査を受けずに自由に行き来できるようになってしまいますので、関所が正常に機能するためには関所を護衛することも大切です。神経でも同様ですが、これまで神経の関所が守られる仕組みは知られていませんでした。

情報・システム研究機構国立遺伝学研究所の香取将太研究員、岩里琢治教授らの研究チームは、脊髄の真ん中（正中線）にある関所に着目し、マウスを用いた実験で神経の関所を守る仕組みを世界で初めてあきらかにしました。

胎児や子供の脳・脊髄では、正中線にある関所において、正中線を通過して左右交差する神経を適切に選別し、左右の神経の混線を防いでいます。本研究では遺伝子ノックアウトの技術を駆使して、脊髄の正中線の関所を守る仕組みに α キメリンと呼ばれるたんぱく質が重要な役割を持ち、 α キメリンは周辺細胞が正中線に侵入して関所を壊すのを防いでいることをあきらかにしました（図 1）

神経の「関所を守る仕組み」が存在することは新しい発見であり、本成果により、発達期に神経が選択的につながる仕組みの理解を進展させることが期待されます。

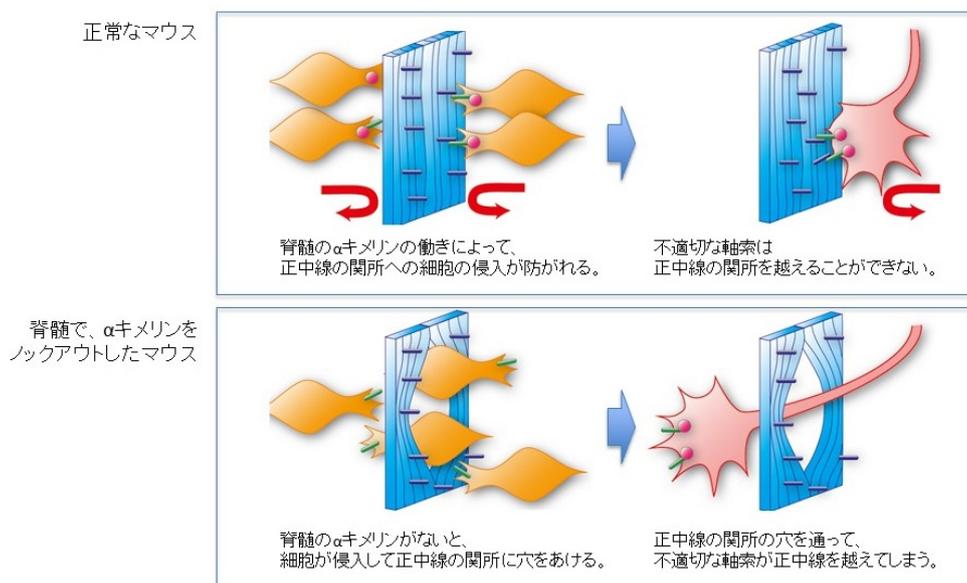


図 1 脊髄の α キメリンは、神経の関所を守ることによって、不適切な軸索が通過することを防いでいる。

■ 成果掲載誌

本研究成果は、平成 29 年 7 月 26 日（米国東部時間）に北米神経科学学会誌 Journal of Neuroscience に掲載されます。

論文タイトル: Spinal RacGAP α -chimaerin is required to establish the midline barrier for proper corticospinal axon guidance (皮質脊髄路の適切な軸索誘導のための正中線バリアの確立に脊髄の RacGAP α キメリンは重要な役割を担う。)

著者: Shota Katori, Yukiko Noguchi-Katori, Shigeyoshi Itohara, Takuji Iwasato (香取将太、香取由紀子、糸原重美、岩里琢治)

■ 研究の詳細

● 研究の背景

胎児や子供の脳・脊髄で、体の真ん中（正中線）にある“正中線の関所（正中線バリア）”は、正中線を通過して左右交差する神経と交差しない神経を適切に選別することによって、左右の神経のつながり方をきめる重要な働きをしています。「正中線バリアで神経が選別される仕組み」については精力的に研究されてきて、比較的良好にわかっています。一方で、「正中線バリアが作られ維持される仕組み」についての研究はこれまでありませんでした。

● 本研究の成果

本チームは以前の研究で、左右の足をそろえてウサギのような歩き方を突然変異マウス（ミッフィー変異マウス）を発見し、ミッフィー変異マウスにおいて α キメリン遺伝子が破壊されたことが異常の原因であることをつきとめました。さらに、ミッフィー変異マウスでは大脳皮質から脊髄に伸びる運動系の軸索の一部が脊髄の正中線を誤って越えて、左右混線していることを見つけていました（図 2）。（岩里ら Cell 2007）

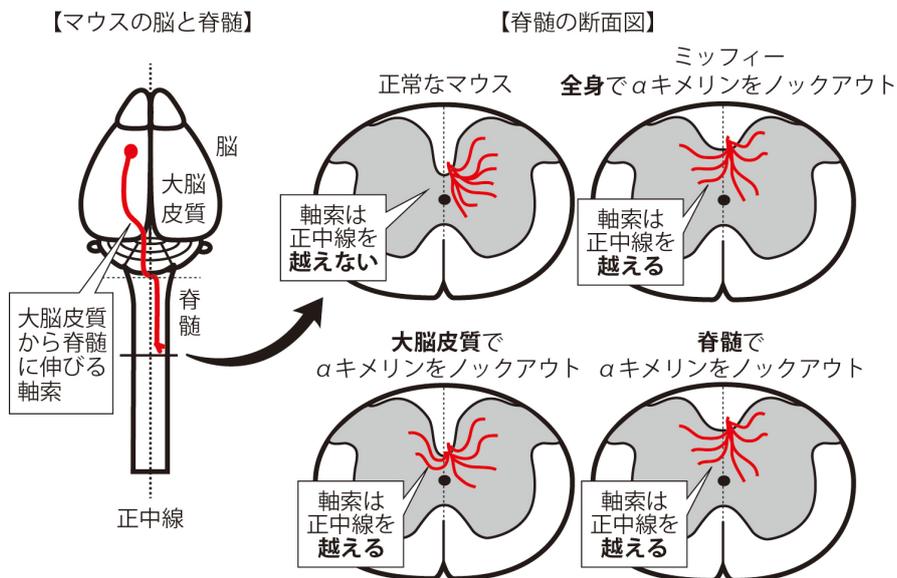


図 2 正常なマウスの大脳皮質から脊髄に至る軸索は限られた場所でのみ正中線を越えるが、脊髄で正中線を越えることはない（左および「正常なマウス」の脊髄断面図）。一方、全身で α キメリンをノックアウトしたマウス（ミッフィー変異マウス）、大脳皮質で α キメリンをノックアウトしたマウス、脊髄で α キメリンをノックアウトしたマウスでは脊髄の正中線を誤って越えてしまう。

今回の研究では、 α キメリン遺伝子の働きを詳細に理解するために、 α キメリン遺伝子をマウスの大脳皮質ある

いは脊髄のみで局所的にノックアウトしたところ、どちらのマウスでも全身でのノックアウトマウス（ミッフィー変異マウス）と同様に、大脳皮質から脊髄に伸びる軸索の一部が誤って脊髄の正中線を越えてしまいました（図2）。大脳皮質でのノックアウトマウスでは正中線バリアは正常であるにもかかわらず（図3）、軸索は正中線を通してしまいます（図4）。このことは、大脳皮質の α キメリンはバリアでの軸索自身の選別に重要な働きをし、 α キメリンがなくなると軸索は正中線を通してしまうことを示します（図5）。一方、脊髄での α キメリンのノックアウトマウスでは、正中線バリアに無数の穴があいていて（図3）、その穴を介して本来は正中線を越えない軸索が正中線を越えてしまうことがわかりました（図4）。

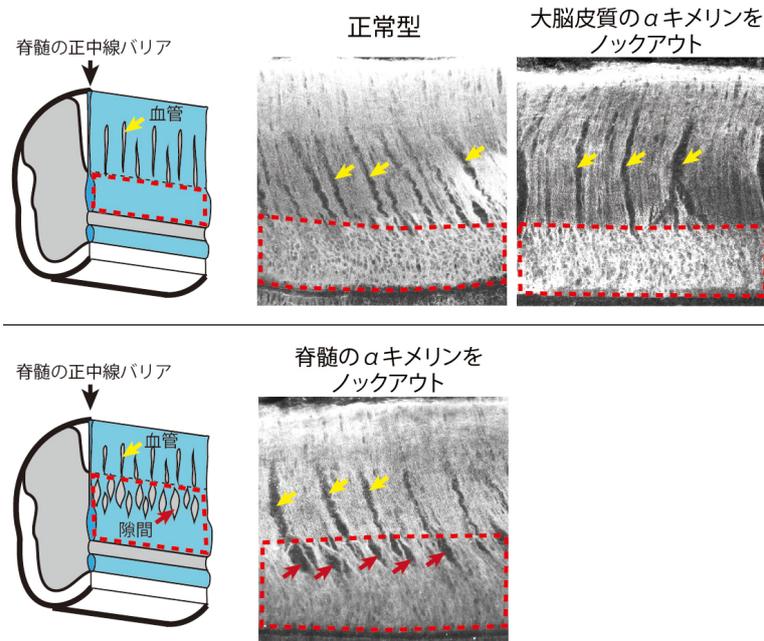


図3 脊髄を真ん中で縦に切ったときの写真

白く見えるのが正中線バリア。黄色の矢印で示している部分は血管であり、正常なマウスや大脳皮質での α キメリンノックアウトマウスではバリアに隙間はない。一方、脊髄での α キメリンノックアウトでは赤破線で囲んだ部分に多くの隙間ができているのがわかる（赤い矢印）。

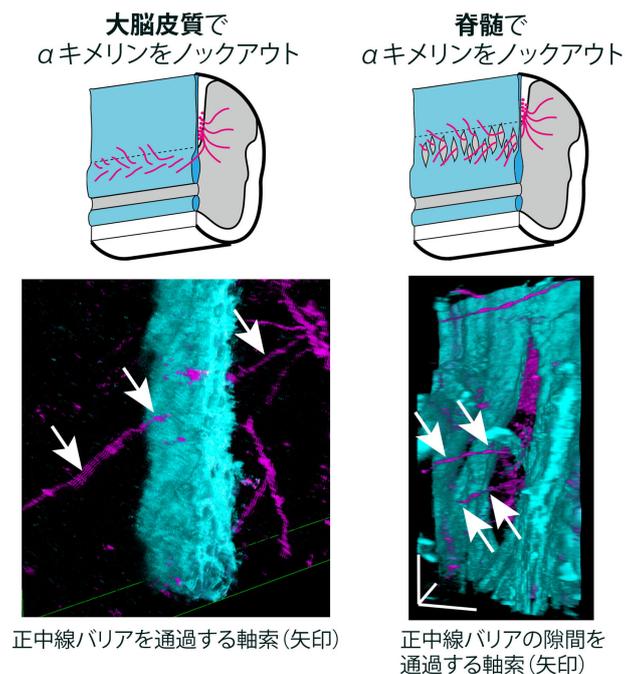


図4 大脳皮質で α キメリンをノックアウトした場合、軸索（紫色、矢印）は脊髄の正中線を誤って越えるが、正中線バリア（水色）は正常（左）。脊髄で α キメリンをノックアウトした場合、軸索（紫色、矢印）は正中線バリア（水色）の隙間を通して正中線を越える（右）。

また、脊髄の α キメリンがなくても一過的に正中線バリアはできるものの、正中線の近くにある細胞が正中線に侵入して、バリアに穴を作ってしまうことがわかりました。すなわち、脊髄の α キメリンには、正中線近くの細胞が正中線に侵入することを防ぐ働きがあり、この働きによって正中線バリアが維持され、軸索が誤って正中線を通過することを防ぐことがわかったのです（図5）。

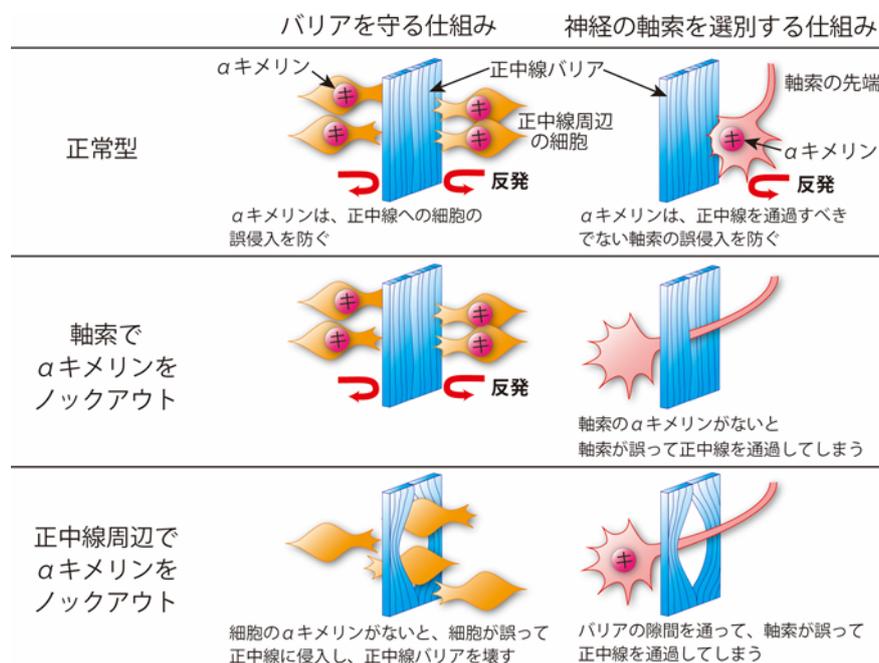


図5 α キメリンは正中線の関所において二つの異なる役割を担う

大脳皮質から脊髄に伸びる運動系神経の軸索先端は、軸索上の α キメリン（大脳皮質の α キメリン）による反発作用のため脊髄の正中線にある関所（正中線バリア）に近づくことができない（上段右）。一方、脊髄の正中線周辺では周辺細胞で発現する α キメリン（脊髄の α キメリン）の反発作用によって周辺細胞自身が正中線バリアに近づくことが防がれている（上段左）。大脳皮質（軸索）で α キメリンをノックアウトすると反発がおきないため、軸索は正中線バリアを越えてしまう（中段右）。一方、 α キメリンを脊髄（正中線周辺の細胞）でノックアウトすると、周辺の細胞は正中線に誤侵入し、正中線バリアに隙間を作る（下段左）。その隙間を介して軸索が正中線を越えてしまう（下段右）。

今後の期待

本研究における発見によって、左右の神経の混戦を防ぐのに重要な、神経が左右に交差するかしないかを定めるための「正中線バリア」が作られ維持される仕組みの一端がはじめてあきらかになりました。本成果をきっかけに、発達期に神経が選択的につながる仕組みの理解が深まることが期待されます。

■ 研究体制と支援

本研究は、国立遺伝学研究所形質遺伝研究部門の香取将太研究員が中心となり、国立遺伝学研究所形質遺伝研究部門 岩里琢治研究室、理化学研究所脳科学総合研究センター行動遺伝学技術開発チームとの共同研究でおこなわれました。

本研究は、科学研究費補助金(15K14889, 13J04498, 16K14559, 15H04263, 15H01454, 22115009)、新学術領域「スクラップ&ビルドによる脳機能の動的制御」(16H06459)、新潟大学脳科学研究所共同利用・共同研究(2016-2610)の支援により行われました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 形質遺伝研究部門
総合研究大学院大学 生命科学研究科 遺伝学専攻 兼任
教授 岩里琢治（いわさと たくじ）

<報道担当>

- 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室
清野 浩明（せいの ひろあき）