

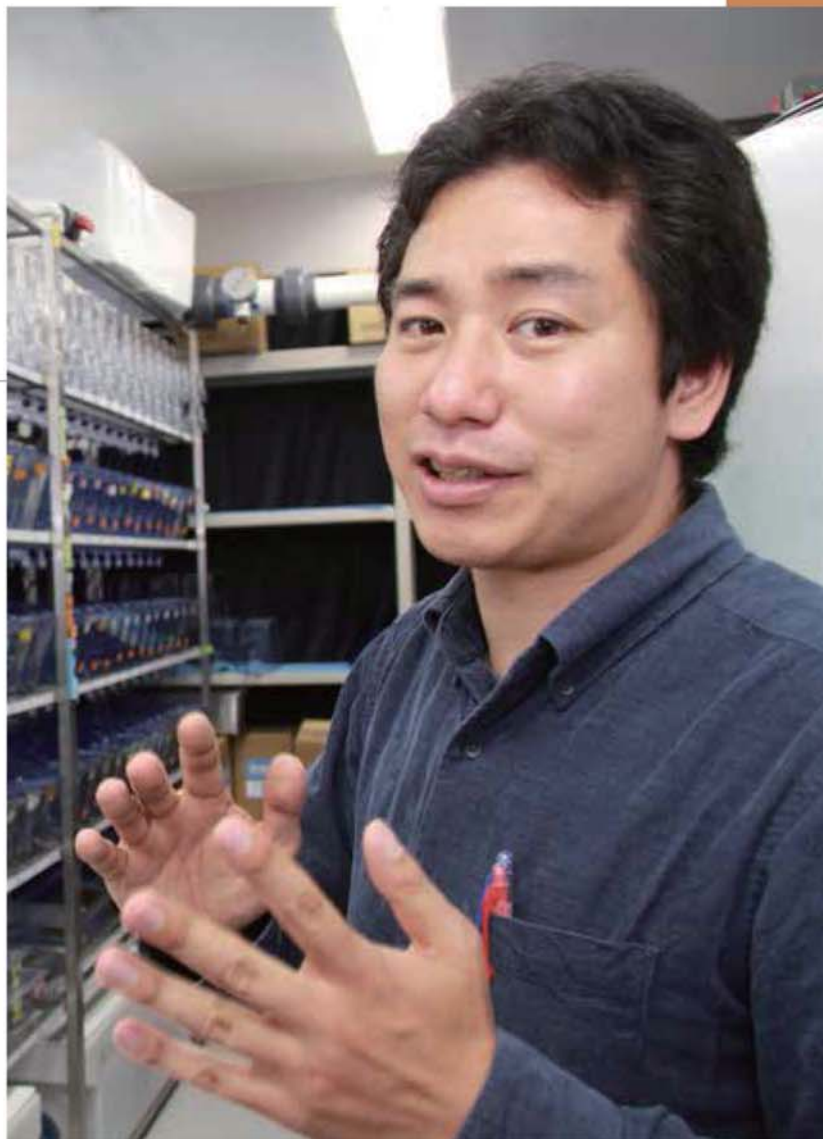
平田 普三 准教授

熱帯魚「ゼブラフィッシュ」は受精から17時間で動き始めるほど発生が速く、体が透明のため内部が観察できる美しいモデル生物だ。

その後脳には「マウスナー細胞」という大きな神経細胞がある。

平田准教授は、この細胞表面に存在するシナプス（信号伝達が行われる場所）について、遺伝的プログラムだけで形成されるわけではないことを発生過程の個体で見出した。神経活動による信号伝達が行われないと、シナプスは正常に形成されないのだ。

この現象のメカニズムを分子のレベルで解明しようとしている平田准教授に聞いた。



PROFILE

■ひらた ひろみ / 1973年生まれ

京都大学大学院理学研究科博士課程修了、京都大学ウイルス研究所博士研究員、ミシガン大学博士研究員、名古屋大学大学院理学研究科助手(のちに助教)。2010年より現職。

受賞歴 / 2007年ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム・キャリア・デベロップメント・アワード、2010年日本神経科学学会奨励賞、2011年日本生化学会奨励賞、2012年文部科学大臣表彰若手科学者賞
趣味 / サッカー、フリスビー、ジャズ鑑賞、映画鑑賞

神経細胞のシナプスはどのように形成されるか？

すばやく逃避するために重要な「マウスナー細胞」

「マウスナー細胞」は、魚類と両生類の後脳にあり、1個体につき、左右1対しかないユニークな神経細胞だ。発生過程の非常に早い時期にできて、成体になってもずっと一對のまま増えない。染色するときれいに見える大きな細胞であり、逃避行動をとるときに働くことが、古くから知られている。

ゼブラフィッシュが、外敵など危険を察知した時、すばやく逃げるためには、まず最初に体を大きくひねり、体の向きを変えることが重要だ。この「体をひねる」という動きを効率よく行うために、マウスナー細胞が働いている。左のマウスナー細胞は体の右側の運動ニューロンに、右のマウスナー細胞は左側の運動ニューロンに接続している。例えば、左から外敵が到来し、右に体をひねって逃げる時、左側のマウスナー細胞が動き、右側の運動ニューロンすべてを一斉に活動させる。すると右側の筋肉だけが一斉にグッと収縮し、体は大きく右にひねり体の向きを変えることができる。これを1/100秒で行うのだ。

シナプスを作るのは、遺伝子だけではない

このマウスナー細胞の表面には、多数のシナプスがあり、聴覚や触覚など感覚器官からの入力を受け取る。平田准教授は、シナプスの中でもグリシン作動性シナプスという一群のシナプスが形成されるためには、遺伝的なプログラムだけではなく、情報伝達そのものが必要であることに気づいた。

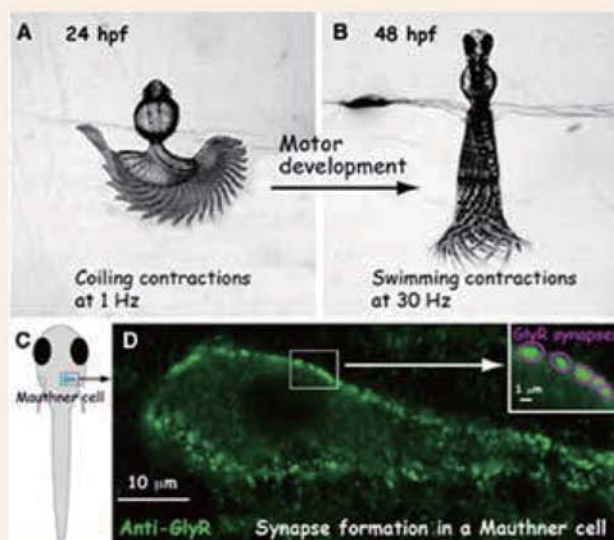
「運動の形成・発達過程を調べるのに、いろんなゼブラフィッシュ変異体(遺伝子異常をもつ個体)の解析をしました。その中にシナプスで働く「グリシン受容体」を欠損したものがありました。この受容体がないとシナプスでの情報伝達が起こらず運動に異常が現れます。一方、遺伝子が正常なゼブラフィッシュに、この受容体を阻害する薬をかけると、同様にシナプスでの情報伝達を阻害することが可能で、変異体と全く同じ運動異常が見られました。当然、受容体はあるけど、薬のせいで受容体が動かず、情報伝達が起こらないと考えたのです。

ところがよくよく調べてみると、薬をかけることで受容体そのものがシナプスから消えてなくなることがわかりました。遺伝子が正常に働い

ていればシナプスに受容体が集まるはずなのに、薬をかけるとできないのです。このことからシナプスの形成には、遺伝的なプログラムだけではなく、シナプスにおける情報伝達が必要であると分かりました。いろんな文献を読んでいくと類似の現象の報告がありました。でも、そのメカニズムは不明のまま。独自の実験系を構築して、この仕組みの解明に乗り出しました。」

さらに、阻害剤の種類を変えて、3つの異なるターゲットを阻害してみたところ、どの場合でもシナプスに異常が見られた。

「おそらく、シナプス伝達により引き起こされる一連のシグナル経路があり、シナプスが形成されるのです。だから一連の経路のどこを阻害してもシナプスに異常があらわれるんです。シグナルの行き着く先にシナプス形成の舞台があり、そこで何が起きているのか?今一番興味があり、知りたいと思っていますことです。」



図一(A,B)ゼブラフィッシュは受精後24時間では coilingと呼ばれるしつぽ振り運動を行うが、48時間までにこれがswimmingに変わる。(C,D)後脳に1対のみ存在するマウスナー細胞(片側だけ図示)の細胞表面には多数のグリシン作動性シナプスが形成される。これらのシナプスは活動依存的に形成されるが、その分子基盤は解明されていない。



予想していない方向へ発展すると面白い

これからの研究では、グリシン作動性シナプスの形成に必要な分子を同定して、その個々の機能を解析することで、神経活動による神経回路ネットワークの形成を理解していく。

「関係する役者(分子)は細かいものまで入れるとたくさんいるでしょう。でも、看板役者、つまりキーになる分子がきついているはず。すごく重要で、そこに注目していれば全体が見えるような分子ですね。まだそれが誰なのか分からない。研究がどう展開するのか分からない。予想していない方向へ研究が発展するとますます面白くなりますね。」

ゼブラフィッシュの変異体から、人の病気の解明へ

もうひとつ、研究の方向性として、ゼブラフィッシュの変異体を用いた運動システム形成・発達の遺伝学的解析がある。

どの遺伝子に変異があるかによって、運動時に硬直するもの、逃避運動をしないもの、運動スピードの遅いものなど、現れてくる異常も様々だ。

こうした変異体の原因遺伝子を特定したら、ヒトの運動・行動異常の原因遺伝子と同じだったという場合がある。また、変異体の原因遺伝子が謎の新規遺伝子である場合もある。後者の場合、その新規遺伝子からヒトの未解明の遺伝性疾患が解明されることになる。

「直接、人間の病気を研究しているのではないのですが、サカナの動きを通して、脊椎動物に共通する運動システムが理解できます。ヒトの疾患には運動障害をとまなうものも多いので、将来的には人の病気やその治療に貢献したいと考えています。実際に、ゼブラフィッシュを用いて、運動障害の治療実験に成功した例もあります。」

漠然としたことをクリアに理解する、それがサイエンスの魅力

「子供の顔って、両親に似てますよね。だから遺伝という現象は大昔からみんな漠然と分かってたんです。でもそれをちゃんと原理原則として説明できる人が昔はいなかった。19世紀にメンデルという人が登場して、それをメンデルの法則で説明したのです。

私の研究においても、全体像は漠然としか分かっていません。この漠

然としたものを科学の言葉で理解できる時が必ず来るんです。漠然としたことをクリアに理解すること、何の疑問をはさむ余地もなく全てを説明することこそ、サイエンスの魅力だと思います。逆に五里霧中の中、研究が停滞する時もありますが、こういう時はサイエンスの妄想を思いっきり膨らませることができる時でもあり、実は楽しい時でもあるのです。」

研究は楽しい。それが一番大事

大学院に入ってからサイエンスの面白さのとりこになった平田准教授。博士号を取得した時に指導教授に聞いた話は今も忘れない。

「すごく間の抜けた質問ですが、『研究者はどうやってうまくいきますか?』と聞いたんです。そんな質問に答えがあるなら人生は容易すぎる…(笑)。

でも、先生は明確に答えてくださいました。「大事なことが2つある」って。

「まず、自分が健康であること」。ハードワークとか情報力とか、そんな答えを予想していたので、意外でした。

「次に、研究を楽しんでいること」。これも必要条件だと思いました。

「で、他には?」って聞いても、「それだけだ」って言うんです。

「この二つさえあれば、研究者として、必ず道は開ける」って断言したんですよ。

それから10年経った今、先生の言葉がよく分かるようになりました。

今後も研究を楽しんでやっていきたい。」



脊椎動物の運動発達の分子基盤、発生期の活動依存的シナプス形成

私たちは歩いたり、走ったりしますが、これは遺伝子や分子のレベルでどのように規定されるのでしょうか？私たちはゼブラフィッシュという熱帯魚を用いて運動・行動の研究をしています。本研究室では2つのアプローチで脊椎動物に共通する運動原理を神経回路やシナプスのレベルで理解することを目指しています。

1. 運動・行動に異常のある変異体を単離し、責任遺伝子を同定します。その遺伝子が神経回路、シナプス、神経活動、あるいは運動器の機能にどのような役割を果たすかという視点から、運動・行動の破綻を解明します。また、ゼブラフィッシュ変異体を、創薬を視野に入れたヒトの疾患モデルとして確立します。

2. 私たちは運動に重要な役割を果たす、グリシン作動性シナプスに注目し、発生過程の単一ニューロンにおけるシナプスの生体内イメージングに成功し、ゼブラフィッシュではシナプスが受精からの数日間に入力依存的に形成されることを見出しました。しかし、この可塑的シナプス形成の分子メカニズムは全く不明です。ゼブラフィッシュの特定のニューロンで遺伝子発現を制御し、活動依存的シナプス形成の分子基盤の解明を進めています。

Publications

Hirata, H., Wen, H., Kawakami, Y., Naganawa, Y., Ogino, K., Yamada, K., Saint-Amant, L., Low, S.E., Cui, W.W., Zhou, W., Sprague, S.M., Asakawa, K., Muto, A., Kawakami, K., and Kuwada, J.Y. (2012). Connexin39.9 is necessary for coordinated activation of slow-twitch muscle and normal behavior in zebrafish. *J. Biol. Chem.* 287, 1080-1089.

Hirata, H., Takahashi, M., Yamada, K., and Ogino, K. (2011). The biological role of the glycinergic synapse in early zebrafish motility. *Neurosci. Res.* 71, 1-11.

Ogino, K., Ramsden, S.L., Keib, N., Schwarz, G., Harvey, R.J., and Hirata, H. (2011). Duplicated gephyrin genes showing distinct tissue distribution and alternative splicing patterns mediate Moco biosynthesis, glycine receptor clustering and escape behavior in zebrafish. *J. Biol. Chem.* 286, 806-817.

Naganawa, Y., and Hirata, H. (2011). Developmental transition of touch response from slow muscle-mediated coilings to fast muscle-mediated burst swimming in zebrafish. *Dev. Biol.* 355, 194-204.

Low, S.E., Amburgey, K., Horstick, E., Linsley, J., Sprague, S.M., Cui, W.W., Zhou, W., Hirata, H., Saint-Amant, L., and Kuwada, J.Y. (2011). TRPM7 is required within zebrafish sensory neurons for the activation of touch-evoked escape behaviors. *J. Neurosci.* 31, 11633-11644.

Nakano, Y., Fujita, M., Ogino, K., Saint-Amant, L., Kinoshita, T., Oda, Y., and Hirata, H. (2010). Biogenesis of GPI-anchored proteins is essential for surface expression of sodium channels in zebrafish Rohon-Beard neurons to respond to mechanosensory stimulation. *Development* 137, 1689-1698.



※2012年度要覧より



大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構

国立遺伝学研究所

National Institute of Genetics

〒411-8540 静岡県三島市谷田1111

<http://www.nig.ac.jp/>