

平成 24 年 2 月 8 日

公立大学法人奈良県立医科大学  
法人企画部 研究推進課 池谷・岡本  
TEL: (代表) 0744-22-3051 内線: 2555、2553

## においによって神経細胞の枝分れが発達する分子メカニズムを 世界で初めて解明！

—「ジャーナル オブ ニューロサイエンス」誌に論文を発表—

本学 先端医学研究機構 生命システム医科学分野 脳神経システム医科学(坪井昭夫教授)の研究グループは、におい情報を処理する神経細胞(ニューロン)が発達する際に、**5T4** という分子がその刺激の強さに応じて発現することによって、細胞の枝分れを促進することを、マウスを使った実験で突き止めました。

再生医療にもつながる画期的な研究成果で、今後、脳卒中などによって神経細胞が死滅した際に、神経細胞を損傷部位に移植することで神経障害を回復させるというような治療法への応用が期待されます。

この成果をまとめた論文が、米国の科学雑誌『**The Journal of Neuroscience**』(2012年2月8日号)に掲載されます。

### <概要>

私達の脳の中では、神経細胞同士が複雑につながり合っています。におい情報を処理する嗅球の介在ニューロンは、その刺激によって活動が盛んになる神経細胞ほど樹状突起の枝分れを発達させ、より多くの他の神経細胞と接続することにより、情報の伝達効率を上げています。今回、坪井教授らの研究グループは、**5T4** の機能を失ったマウスの嗅球介在ニューロンでは、においの強弱に関係なく、樹状突起の枝分れが著しく減少することを見出しました。また逆に、**5T4** を過剰に発現させた嗅球介在ニューロンでは、においが全くない場合でも、樹状突起の枝分れが著しく増加することを見出しました。

嗅球介在ニューロンは、マウスのみならずヒトにおいても例外的に大人になっても産生され、新しい神経回路を作り続ける神経細胞です。今回の研究成果は、脳卒中などによって神経細胞が死滅した際に、神経細胞を損傷部位に移植することで、神経障害を回復させるという再生医療への応用にもつながると期待されます。

## <背景>

ほとんどの神経細胞(ニューロン)は大人になってからは新しく生まれることはありませんが、におい情報を処理する嗅球の介在ニューロンは、大人になっても生まれて新しい回路を作り続けていることが、近年の研究から明らかになってきました(図 1, 2)。

しかし、この大人になってから新しく作られる神経回路は、外界の刺激に応じて、環境に適応した回路に再編されることが知られていますが、その仕組みはわかっていませんでした。

今回、坪井教授らの研究グループは、におい刺激に応じて発現量が変化する遺伝子に着目して、新しい回路が再編される仕組みについて解析しました。

## <研究手法>

マウスの脳の脳室に GFP 遺伝子をもったレンチウイルスベクターを注入すると、新しく産生された嗅球介在ニューロンの形態が可視化できます(図 3A, B)。この系を使って、嗅球介在ニューロンの発達におけるにおいの有無に関する影響を調べました。その結果、鼻を閉じてにおい刺激が減少している側では、嗅球介在ニューロンの樹状突起と呼ばれる木の枝のような突起構造の枝分れが減少して、その長さも短くなっていました(図 3C, D)。このように、レンチウイルスを使って可視化することにより、におい刺激が嗅球介在ニューロンの正常な発達に必要であることがわかりました。

## <研究成果>

本研究ではまず、においの入力神経細胞の発達を制御する仕組みを明らかにするために、それによって神経細胞で発現量が変化する遺伝子、DNA マイクロアレイという手法を使って探しました。その結果、嗅球介在ニューロンにおいて樹状突起の表面に存在する 5T4 というタンパク質が、新たに見出され、鼻の穴を閉じてにおい刺激による神経活動を低下させると、その発現量が低下することが明らかになりました(図 4)。

次に、5T4 の機能を知るために、その遺伝子を過剰に発現させた場合と欠失させた場合における介在ニューロンの発達を調べました。5T4 遺伝子を過剰に発現させた神経細胞では、においが全くない場合でも、樹状突起の枝分れが増えていることがわかりました。逆に、5T4 遺伝子を欠失させた神経細胞では、樹状突起の枝分れが通常よりも減っていることがわかりました(図 5)。

このことから、5T4 遺伝子が発現する量に応じて、神経細胞の樹状突起の枝分れの度合いが制御されるという仕組みが明らかになりました。

樹状突起の枝分れが複雑になる程、多くの他の神経細胞と接続できるようになります。従って、におい刺激により神経活動の盛んになった神経細胞では、5T4 タンパク質の量が増えるのに応じて、樹状突起の枝分れも増えて、さらに多くの他の神経細胞と接続して、情報の伝達効率を上げていると考えられます(図 6)。

## <今後の展望>

嗅球の介在ニューロンは、大人になっても新しく生まれるだけでなく、損傷した脳の部位に移動して神経回路を修復する性質も持っていることが明らかになっています(図 7)。

今後、5T4 の研究を通して、新しく生まれた神経細胞が適切な神経回路に編入される仕組みがさらに明らかになれば、脳卒中などで神経細胞が死滅した際に、iPS 細胞を使って作成した神経細胞を移植することにより神経回路の再生を行う、という再生医療の治療法の開発にもつながると期待されます。

### <用語説明>

**嗅球:**におい分子を感知する嗅細胞の接続先であり、その情報処理を行う脳の領域。ここに存在する介在ニューロンは、大人になっても例外的に産生されるので医学的に注目されている。

**介在ニューロン:**複数の他の神経細胞と接続して、情報のやりとりを行う神経細胞。

**GFP:**オワンクラゲがもつ緑色の蛍光を発する蛍光タンパク質。特定の種類の細胞やタンパク質を可視化するために医学・生物学の幅広い分野で使われている。発見者である下村脩博士は2008年にノーベル化学賞を受賞した。

**レンチウイルスベクター:**レンチウイルスのゲノム配列を利用して様々な種類の細胞に効率よく遺伝子を導入できる系。遺伝子治療の道具としての応用も期待されている。

**DNA マイクロアレイ法:**スライドガラス上に数万種類の遺伝子を高密度に配置したものを使用することにより、細胞における数万種類の遺伝子の発現を一度に分析できる方法。

**5T4 タンパク質:**細胞膜を貫通して細胞表面に存在しているタンパク質の一種。

**樹状突起:**他の神経細胞と接続して情報のやりとりを行う木の枝のような突起構造。

### <論文名>

5T4 glycoprotein regulates the sensory input-dependent development of a specific subtype of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb

(5T4 糖タンパク質は、マウスの嗅球における特定の介在ニューロンの発達を、におい刺激の強度に応じて制御している)

**The Journal of Neuroscience** 誌 2012 年 2 月 8 日号掲載

## <研究グループ一覧>

### 坪井 昭夫 (教授)

1980年 名古屋大学農学部 卒業  
1982年 名古屋大学農学部 助手  
1988年 名古屋大学農学博士 取得  
1989年 米国 DNAX 分子細胞生物学研究所 博士研究員  
1993年 東京大学医科学研究所 客員研究員  
1993年 岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 助手  
1996年 東京大学大学院理学系研究科 助手  
2000年 科学技術振興財団さきがけ研究 21 (PRESTO) 研究員兼任  
2006年 奈良県立医科大学 教授, 現在に至る



### 吉原 誠一 (助教)

1996年 東京大学理学部生物化学科 卒業  
1998年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程 修了  
2002年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程 修了(博士(理学))  
2002年 理化学研究所脳科学総合研究センターシナプス分子機構研究チーム研究員  
2006年 奈良県立医科大学 助教, 現在に至る



### 高橋 弘雄 (助教)

1998年 東京工業大学生命理工学部生体機構学科 卒業  
2000年 東京工業大学大学院生命理工学研究科バイオサイエンス専攻修士課程 修了  
2003年 総合研究大学院大学生命科学研究科基礎生物学専攻博士課程 修了(博士(理学))  
2003年 基礎生物学研究所統合神経生物学研究部門 研究員  
2006年 奈良県立医科大学 助教, 現在に至る



## <研究助成>

本研究は、文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究「セルセンサーの分子連関とモデルシフト (富永真琴代表)」及び、新学術領域研究「血管-神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構 (高橋淑子代表)」の助成を受けて行われました。

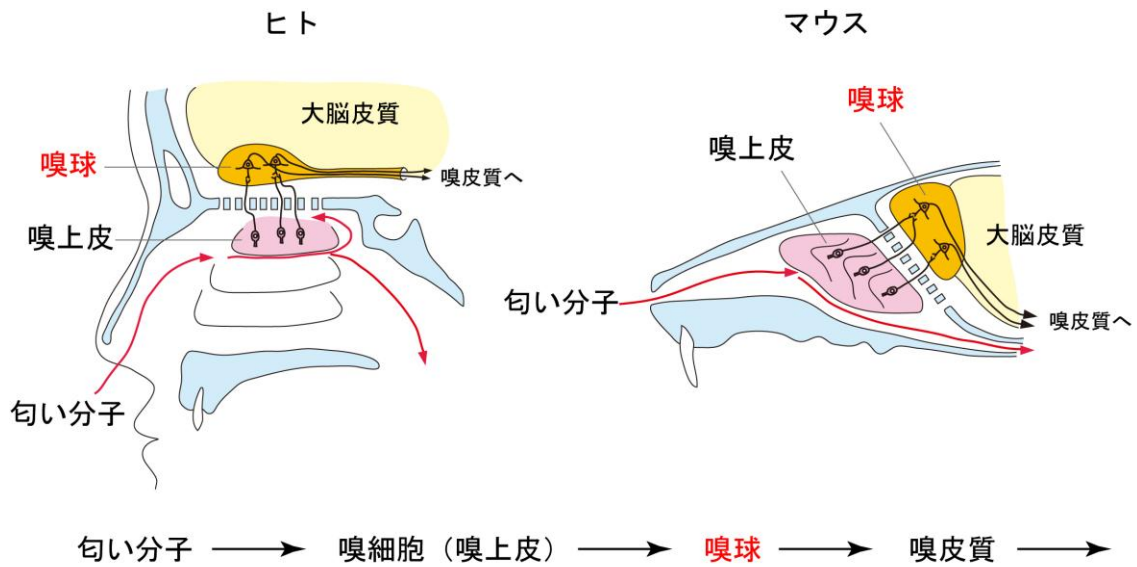


図1 匂いを感じる仕組み

匂い分子は嗅上皮に存在する嗅細胞で受容されます。匂いの情報は、嗅細胞から脳の前部にある嗅球に伝わり、嗅球で情報処理されてから、さらに嗅皮質という脳の中枢に送られます。

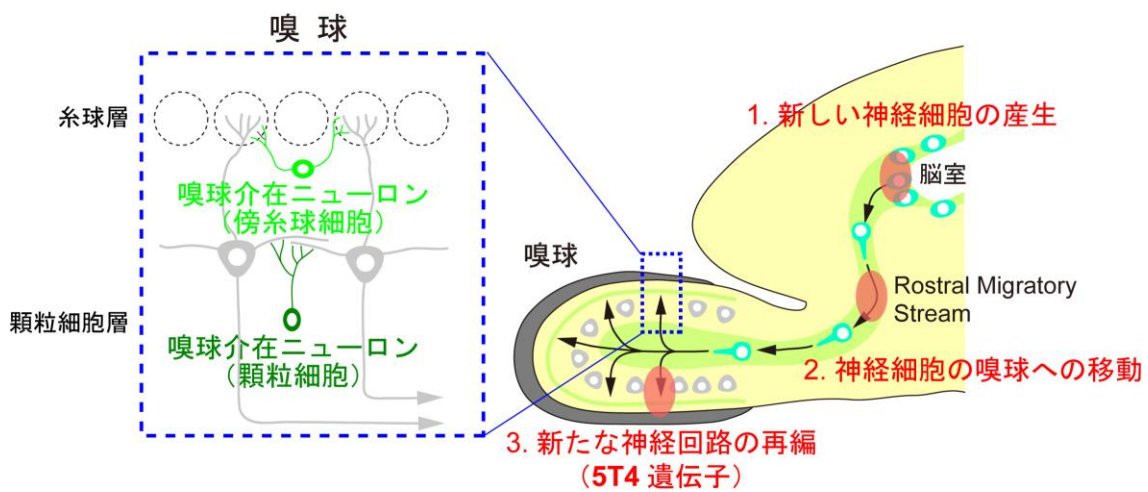


図2 嗅球における介在ニューロン

嗅球の介在ニューロン（傍糸球細胞・顆粒細胞）は、大人になっても脳室周辺で新たに産生されて、rostral migratory stream と呼ばれる経路を通して嗅球に移動し、新しい神経回路に再編されています。

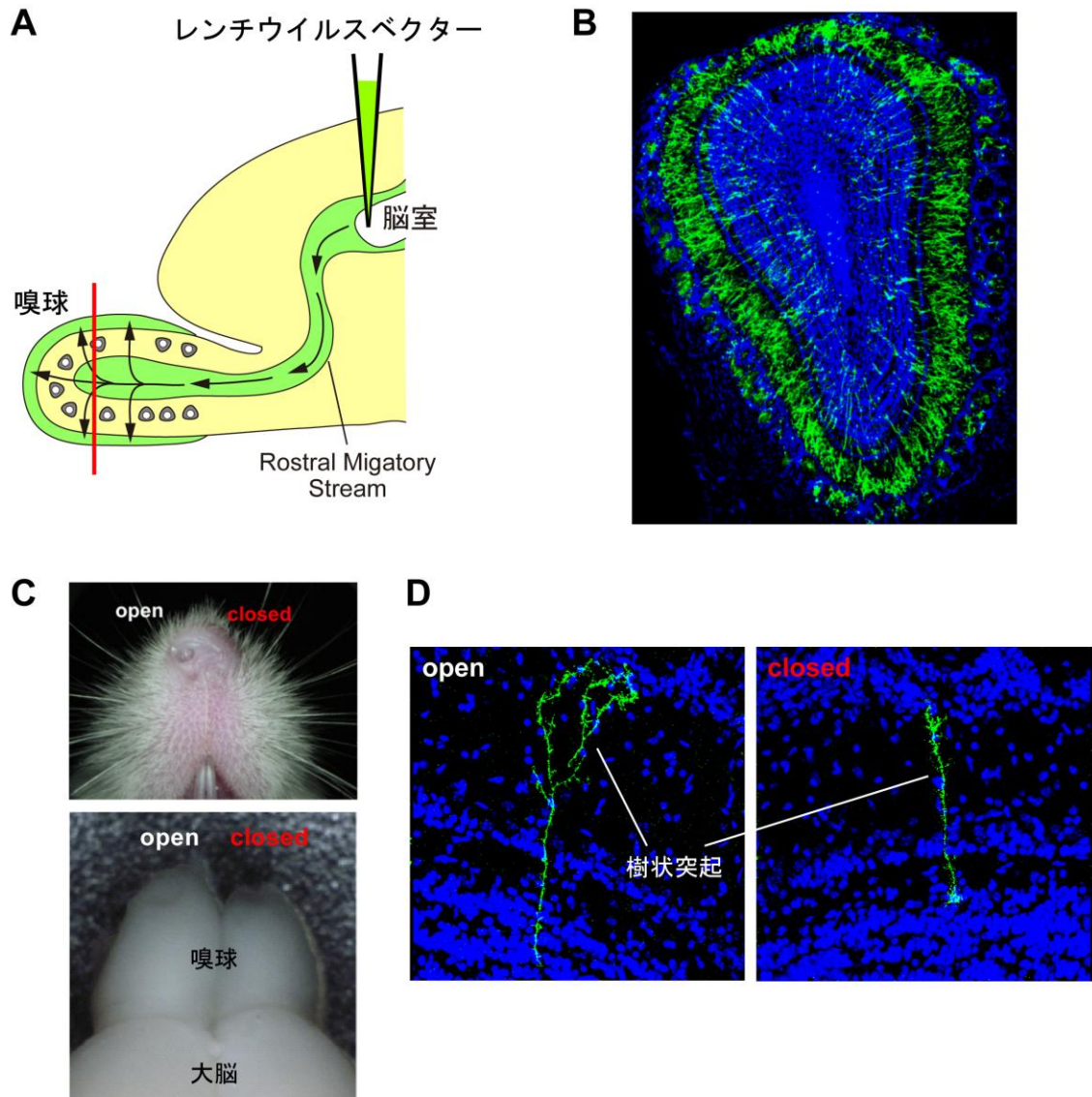


図3 嗅球において新たに産生される介在ニューロンの可視化

- (A) GFP 遺伝子をもったレンチウイルスベクターを脳室周辺に注入することにより、新たに生まれた嗅球介在ニューロンが可視化できます。
- (B) 新たに生まれた嗅球介在ニューロンを GFP で可視化すると、樹状突起と呼ばれる突起構造（写真では緑色に見える）が伸びている様子が観察できます。
- (C) 片鼻を閉じて、匂い刺激による神経活動を低下させると嗅球が小さくなります。このことから、匂い刺激による神経活動が、嗅球の正常な発達に必要であることがわかります。
- (D) 片鼻を閉じた場合に、新たに生まれた嗅球介在ニューロンを観察すると、鼻を閉じた側の神経細胞の樹状突起は、開いている側のものに比べて短くなり、枝分れの数も減っていました。



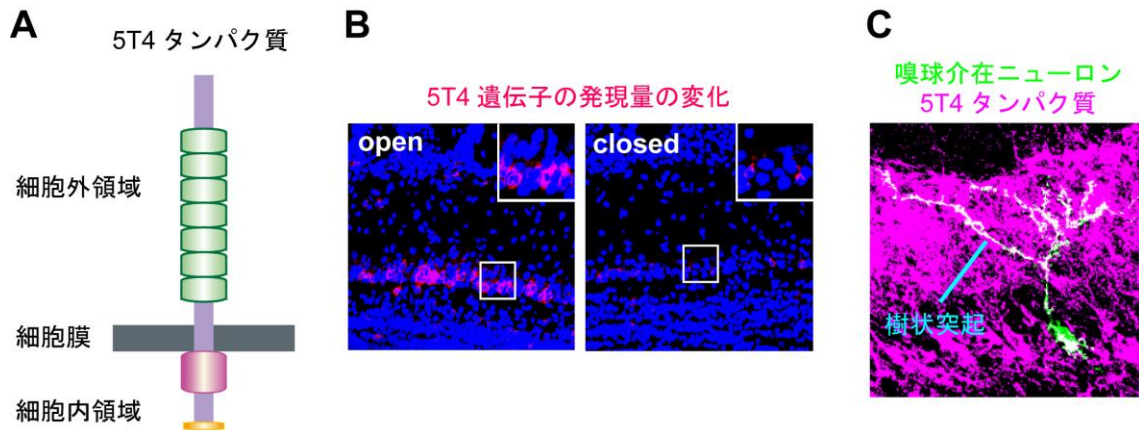


図4 5T4 タンパク質は嗅球介在ニューロンの樹状突起に存在する

- (A) 5T4 タンパク質の模式図。5T4 は細胞膜を貫通して膜表面に存在するタンパク質の一種です。
- (B) 5T4 遺伝子の嗅球における発現（写真中の赤色のシグナルが 5T4 遺伝子の発現を示します）。鼻を閉じた側では、5T4 遺伝子の発現量が減少しています。
- (C) 5T4 タンパク質の嗅球介在ニューロンにおける分布（嗅球介在ニューロンを緑色、5T4 タンパク質をピンクで示します）。5T4 タンパク質は、嗅球介在ニューロンの樹状突起（白色で示されています）に主に局在しています。

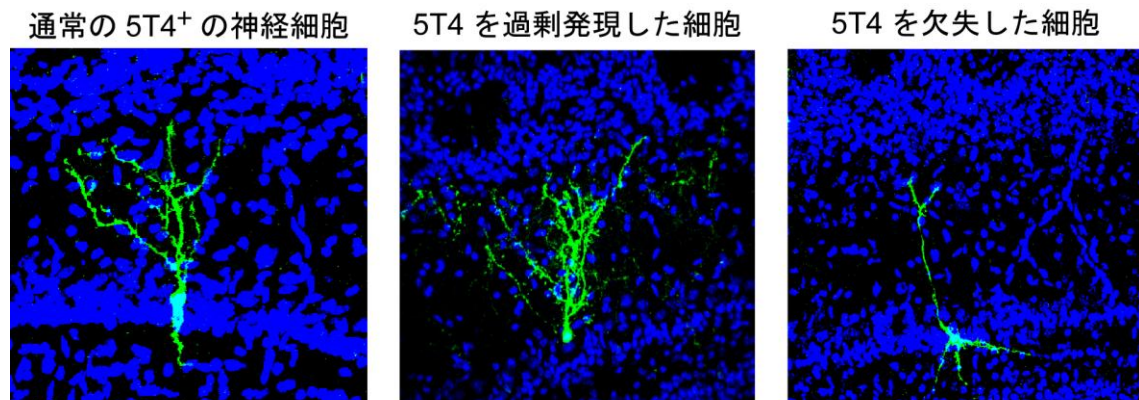


図5 5T4 を過剰発現した神経細胞と欠失した神経細胞の樹状突起の様子

5T4 を過剰に発現させた細胞では、樹状突起の枝分れが増加し、5T4 を欠失させた細胞では、樹状突起の枝分れが減少していることがわかりました。5T4 タンパク質の量に応じて、嗅球介在ニューロンにおける樹状突起の枝分れの度合いが制御されていることが明らかになりました。

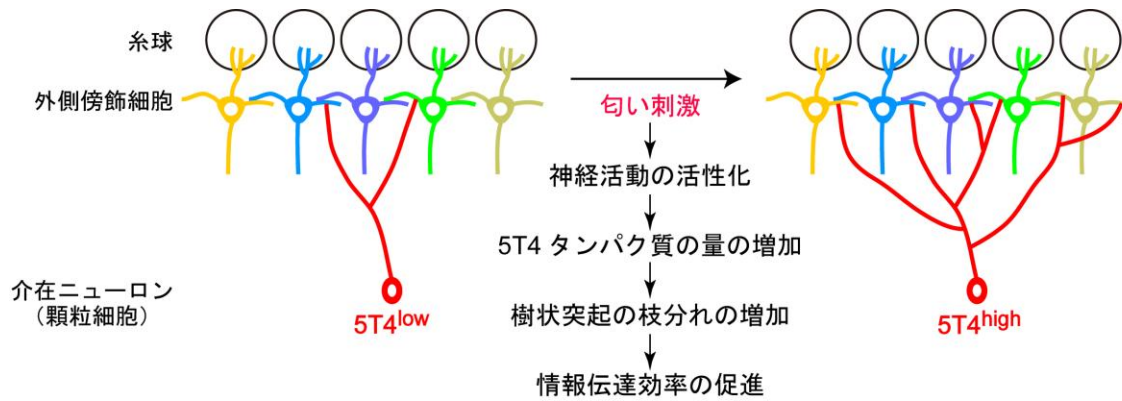


図6 今回の研究成果のまとめ

匂い刺激により活動が盛んになった神経細胞では、5T4 タンパク質の量が増加して、樹状突起の枝分れが増加することが明らかになりました。このように神経細胞は、その樹状突起の枝分れが複雑になる程、多くの他の神経細胞と接続できるようになり、情報の伝達効率を上げていると考えられます。

### 脳梗塞モデルマウス

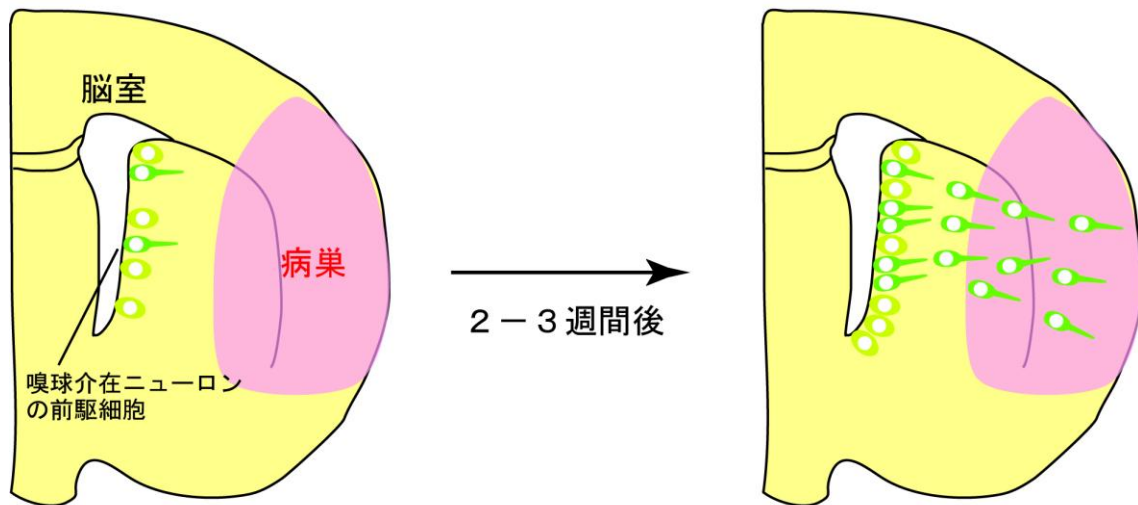


図7 嗅球介在ニューロンの脳梗塞の修復に向けた応用

脳梗塞モデルマウスにおいて、脳室で生まれた嗅球介在ニューロンの一部は、損傷した脳の病巣部に移動して神経回路を修復する性質を持っているので、その医療への応用が期待されています。