

2017年2月7日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

脳の形成過程で神経細胞同士が集合するメカニズムを発見 —精神・神経疾患の病態解明や治療の進展につながる成果—

このたび、慶應義塾大学医学部解剖学教室の仲嶋一範教授、大学院医学研究科の松永友貴(大学院生)、野田万理子元医学部特任助教らの研究グループは、九州大学および名古屋大学と共同で、脳が形成される過程において神経細胞同士が接着力を強めて集合する新しい「しくみ」を発見しました。

知覚、思考、記憶など、脳の高次機能を司る大脳皮質では、神経細胞がきれいに6層に配置されています。発生過程にこの層構造が正しく形成されないことが、さまざまな精神神経疾患の背景に存在している可能性が近年注目されています。層構造が正しく作られるためには、リーリンと呼ばれるタンパク質が必須であることが知られていましたが、リーリンの機能の詳細は分かっていませんでした(図1)。

仲嶋教授らの研究グループは、リーリンが神経細胞同士の接着を一時的に強くすることを発見し、その分子機構を見出すとともに、この現象が脳の層構造を正しく作るために重要であることを明らかにしました(図2)。

リーリンは脳の形作りだけではなく、統合失調症、自閉症、てんかんなど多くの精神神経疾患との関連が示唆されています。今回の研究成果は、これらの疾患の病態解明や治療に有益な情報をもたらすことが期待されます。

本研究成果は、2月6日(米国東部時間)の週に米国総合学術雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America(米国科学アカデミー紀要)」で公開されました。(いつでも報道していただけます。)

1. 研究の背景

私たちの脳の知覚、思考、記憶などの高次機能を司る大脳皮質では、神経細胞がきれいな6層構造を作っています。この層構造が正しく作られるために、リーリンと呼ばれるタンパク質が必須であり、発生過程にリーリンが欠損すると層構造が大きく乱れてしまうことがよく知られています(図1)。リーリンは発見から20年以上が経過していますが、神経細胞に対してどのような役割を持ち、最終的にどのように脳の層構造形成を担うのかは、依然として大きな疑問として残されていました。

2. 研究の概要と成果

大脳皮質を構成する神経細胞は、発生途中の脳の深部で誕生し、脳表面へと次々に移動し

て脳表面直下で停止し、6層構造を作ります。リーリンは脳表面付近から分泌される細胞外のタンパク質で、これまで神経細胞の移動を終わらせるための単純な移動停止シグナルであると考えられてきました。しかし、仲嶋教授らの研究グループは、2010年にリーリンが神経細胞を集合させる機能を持っている可能性を発見し、報告しています。

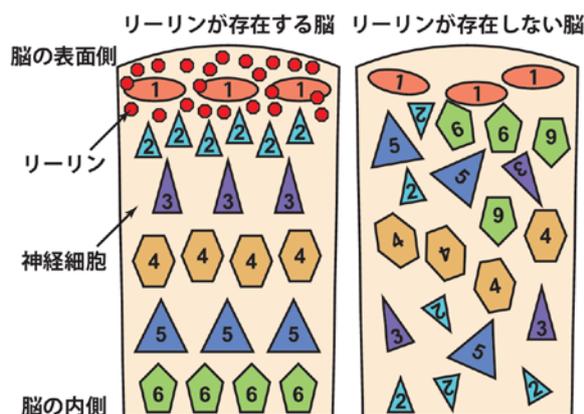
今回の研究では、リーリンが神経細胞間の接着力を高めて集合させる機能を持っていることを、分散した神経細胞を用いて直接証明しています。また、リーリンによる接着力の増強は、N-カドヘリンという細胞接着分子を介して行われることを発見しました。N-カドヘリンの機能を阻害すると、リーリンを加えても神経細胞は集合しなくなることから、リーリンがN-カドヘリンを使って神経細胞同士を接着させ、集合させることがわかりました。

しかし、培養実験では「リーリンが神経細胞間の接着力を高めて集合させる」機能だけでは説明がつかない結果が得られました。そこで、数理モデルを作ってコンピューターシミュレーションによって検討した結果、神経細胞間の接着力増強は一時的にしか起こらず、強くなった後に弱くなることが推測されました。

次にその可能性を検証するために、原子間力顕微鏡を使って、N-カドヘリンを介した神経細胞の接着力を直接測定しました。その結果、リーリンによる神経細胞の接着力増強は持続的なものではなく、一度強まった接着がその後弱まるという一時的な現象であることが明らかになりました(図2)。

また、生きたマウスを用い、神経細胞間の接着力増強がその後弱まらないとどのようなことが起こるかを調べました。子宮内胎児脳電気穿孔法(注1)を用いて、マウス胎児の脳でN-カドヘリンを介した接着が強いまま弱まらないようにしたところ、脳の層構造形成が乱れることが明らかになりました。この結果は、正しく脳の層構造が作られるためには、リーリンによって起こる神経細胞間の接着力増強が、その後、弱くなる必要があることを示しています。

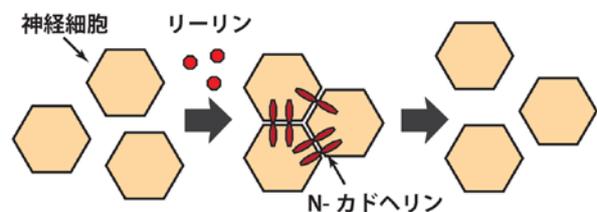
(図1)



【脳の細胞が作る6層構造】

この層構造が正しく作られるために、リーリンと呼ばれるタンパク質が必須であることが知られていますが、リーリンの機能の詳細は分かっていませんでした。

(図2)



【神経細胞同士が集合するメカニズム】

リーリンに触れた神経細胞は、N-カドヘリンを介した接着力を一時的に強めて集合し、その後その接着は弱くなることが今回明らかになりました。

3. 研究の意義・今後の展開

リーリンは、脳の形成のみならず、統合失調症、自閉症、てんかんなど多くの精神・神経疾患との関連が示唆されています。また、発生過程で神経細胞の層構造が正しく形成できないと、これら疾患の発症リスクが高まる可能性が注目されています。今回の研究成果は、これらの疾患の病態解明や治療に有益な情報をもたらすことが期待できます。

4. 特記事項

本研究は、主に JSPS 科研費 JP16H06482, JP15H02355, JP26430075, JP15K06745, JP16J05704 などの助成によって行われました。

5. 論文について

タイトル： **Reelin transiently promotes N-cadherin-dependent neuronal adhesion during mouse cortical development**

(日本語訳：マウス発生期大脳皮質において、リーリンは N-カドヘリン依存的な神経細胞接着を一過的に促進する)

著者名：松永友貴、野田万理子、村川秀樹、林周宏、長坂新、井上聖香、宮田卓樹、三浦岳、久保健一郎、仲嶋一範 (松永友貴と野田万理子は共同筆頭著者)

掲載誌： **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**

【用語解説】

(注 1) 子宮内胎児脳電気穿孔法

仲嶋一範教授の研究チームにおいて開発した、生体内遺伝子導入技術です (Tabata and Nakajima. *Neuroscience*, 103, 865-872 (2001))。妊娠マウスを麻酔した後に、子宮壁越しに胎児の脳に任意の遺伝子を任意の場所と時期に導入することができます。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 解剖学教室
仲嶋 一範 (なかじま かずのり)
TEL: 03-5363-3743 FAX: 03-5379-1977
E-mail: kazunori@keio.jp
<http://plaza.umin.ac.jp/~Nakajima/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課：鈴木・吉岡
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612
E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>
※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。