

神経発生生物学、生化学

神経研究所／病態生化学研究部 有村 奈利子 リサーチフェロー

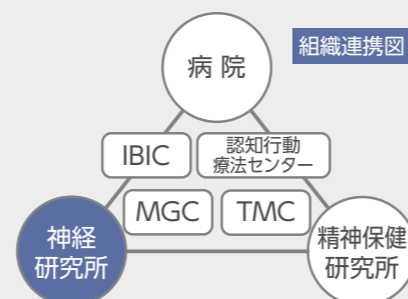
# 神経細胞発生の仕組みを 解明する

病態生化学研究部は、自閉症、てんかん、小児脳腫瘍などの様々な精神・神経疾患に関わる病態解明と治療法開発を目指して、脳神経系の発達期の発生機構とその不具合により引き起こされる病態の分子メカニズムの解明に取り組んでいます。



神経研究所 (病態生化学研究部)

神経研究所 (疾病研究第六部)

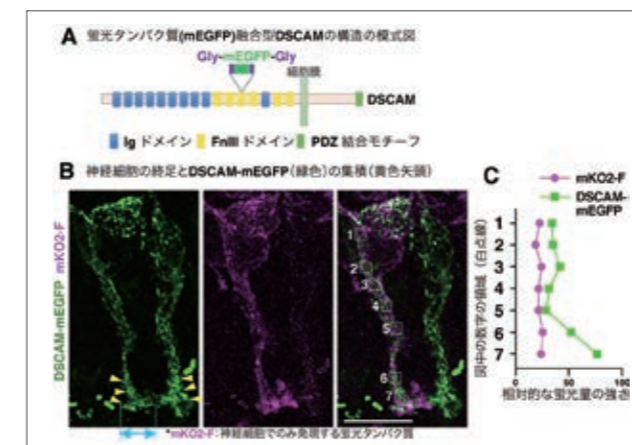


## 正しい神経回路を作るために神経は移動する

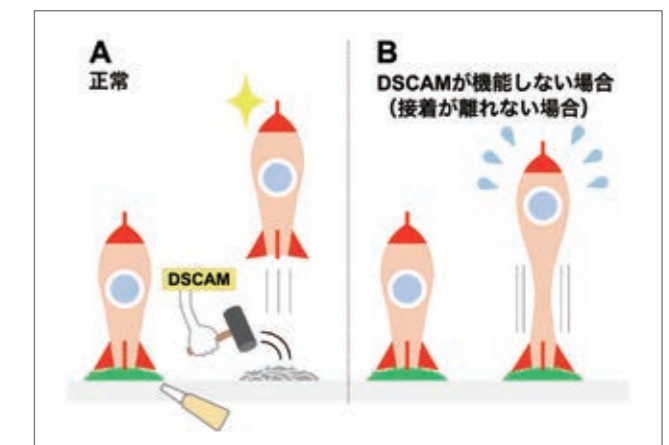
哺乳類の脳には、膨大な数の神経細胞が存在し、それぞれの細胞は決まった場所でお互いに連結して神経回路を作っています。神経細胞はこの「決まった場所」に最初からいるわけではありません。神経細胞は、脳の発達期の初期に脳室（脳脊髄液で満たされた空間）表面に存在する母細胞から生まれ、その直後から移動を開始して、機能すべき場所にたどり着きます。この生まれた場所からの移動（「神経細胞移動」と呼ばれます）のおかげで、複雑で機能的な神経細胞の配置が出来上がるのです。しかし、この移動に異常があると、後々の神経回路に不具合が生じて、神経発達障害や機能低下、てんかんなどが引き起こされやすくなります。神経細胞の移動を調節するのは、遺伝子にコードされているタンパク質の機能です。つまり、この神経細胞移動に関係する遺伝子を見つけ、その機能を明らかにすることによって、神経回路を作る分子機構の一端を明らかにすることができます。また、それは将来的に、精神・神経疾患の病態解明と新規治療法の開発につながると考えています。

## 神経細胞の旅立ちを調節するタンパク質を発見

神経細胞は脳室（脳脊髄液で満たされた空間）表面に存在するラディアルグリア細胞という“母”細胞から生まれます。ラディアルグリア細胞から生まれた直後は神経細胞の足（終足と呼ばれます）が脳室面に接着した状態で、動くことができません。この接着が剥がされてはじめて、神経細胞は移動を開始し決められた場所にたどり着くのですが、神経細胞発生の最初期段階ともいえるこの「終足離脱」がどのような分子メカニズムで制御されているのかは、今までよくわかっていませんでした。私たちは、脳発達時期の中脳において、DSCAMタンパク質が神経細胞の終足に濃縮してくることやDSCAMタンパク質の機能を阻害すると終足が脳室面から剥がれなくなるなどを見出しました。これらの結果は、DSCAMタンパク質が終足の離脱に関与していることを示しています。本研究は、神経細胞発生の最初期段階分子メカニズムを解明しただけでなく、その異常によってもたらされる様々な神経発達障害の理解にも繋がると考えられます。



脳室面離脱を制御するDSCAMの模式図と終足に集積している図



正常な神経細胞(A)とDSCAMが機能しない神経細胞(B)の離脱様式の違い

### 【リファレンス】

1. Arimura N, Okada M, Taya S, Dewa K, Taya S, Tsuzuki A, Uetake H, Miyashita S, Hashizume K, Shimaoka K, Egusa S, Nishioka T, Yanagawa Y, Yamakawa K, Inoue UY, Inoue T, Kaibuchi K, Hoshino H\*. DSCAM regulates delamination of neurons in the developing midbrain. *Science Advances* (2020) 6 (36), eaba1693
2. Arimura N, Dewa K, Okada M, Yanagawa Y, Taya S, Hoshino M. Comprehensive and cell type-based characterization of the dorsal midbrain during development. *Genes to Cells* (2019) 179 (4), 1273-1284



研究部のメンバー