

都医学研 NEWS

Jul. 2018 No.030

CONTENTS

◆特集	1
・旅するニューロンへのシナプス伝達が神経細胞移動を制御	
◆Topics	4
・遺伝性パーキンソン病の発症にアルデヒドが関与する	
・糖尿病性神経障害の病態に関与するアルドース還元酵素の遺伝子欠損シュワン細胞株を樹立	
◆開催報告	6
・平成29年度 第8回 都医学研都民講座	
・平成30年度 第1回 都医学研都民講座	
・第27回 サイエンスカフェ in 上北沢	
・「Tokyoふしぎ祭(サイ)エンス2018」	
◆編集後記	8

— [Science] 掲載記事を解説 —

旅するニューロンへのシナプス伝達が神経細胞移動を制御



神経回路形成プロジェクト
副参事研究員

丸山 千秋

ヒトの精神活動を担う大脳の部位は大脳新皮質と呼ばれ、6層構造内に数百億個の神経細胞（ニューロン）が精緻に配置されています。それらのニューロン間に“配線”される精密な神経回路を使って私たちは判断し、覚え、言葉で表現することができるのです。大脳新皮質の層構造は、生まれたニューロンが“旅”をすることで出来上がります。今回私たちはこの“ニューロンの旅”を正確にコントロールする仕組みを発見しました。

高次の認知、学習、言語等の脳機能及び精神活動は、ヒトが進化の過程で獲得した特徴的な脳活動です。大脳新皮質はこうした高度な脳機能を担う脳の部位で、ヒトを含めた哺乳類にしか存在しません。顕微鏡で詳細に観察すると、6層の構造内にそれぞれ異なる性質や形態の膨大な数のニューロンがびっしりと配置されています。ではこ

の精巧な構造はどのようにできているのでしょうか？脳は胎児期に作られますが、脳の奥深い場所（脳室帯）で生まれたニューロンは、脳の表層に向かって移動を始め、機能する場所まで移動します。その際、「多極性移動」と「ロコモーション」と呼ばれる二種類の移動様式を使って、正確に自分の目的地へと移動します（図1）。このようにして新生ニューロンが次から次へと移動して行き、最終的に6層構造ができます。移動を終えたニューロンは、正しい方向に軸索や樹状突起を伸ばし、決められたニューロンと“配線”されることで複雑な神経回路ができ上がるのです。このニューロンの“旅”の過程は放射状神経細胞移動と呼ばれ、この過程に不具合があると層構造が乱れ、脳奇形や、様々な神経・精神疾患の発症につながることがわかってきました。したがって、ニューロンの“旅”の制御機構の解明は、脳形成異常等の脳疾患や、自閉症や統合失調症等の精神疾患の病因を探る上でとても重要です。

「サブプレートニューロン」は、大脳新皮質が作られる際に最も早く誕生するニューロンです。しかし、脳が出来上がると細胞死によって消えてしまう、脳形成期に一過的に存在する特別なニューロンですが、その役割はあまりわかっていませんでした。私たちは、サブプレートニューロンがその後次々と生まれるニューロンと一過性のシナプスを形成し、その最終目的地への移動を促す信号を送っていることを、マウスを用いた実験により初めて明らかにしました。

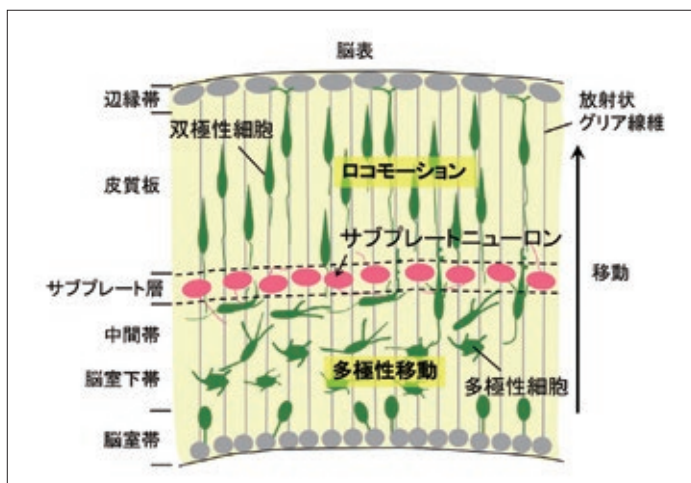


図1. 放射状神経細胞移動の模式図

脳室帯で生まれた新生ニューロンは多極性移動した後、サブプレート層を越える際、双極性細胞に形態変化し、放射状グリア線維に沿って脳表に向かってより早いスピードで移動していく(ロコモーションモード)。

新生ニューロンの移動過程に障害があるとしばしばサブプレート層の直下で滞る

子宮内電気穿孔法を用いてマウス胎仔期の脳室帯細胞に様々な遺伝子を導入することができます。この方法で新生移動ニューロンにおいて様々な遺伝子をノックダウンすると、放射状神経細胞移動の障害が見られることがあります。その表現型を注意深く観察し、ある共通性に気づきました。それは、移動に障害のあるニューロンは、しばしば大脳新皮質の半ばで移動をやめ、留まってしまう例が多いという共通性です。この皮質半ばの境界は一体何なのか?そこから研究はスタートしました。様々な解析からこの境界がサブプレート層であることがわかりました。では

なぜここで留まってしまうのでしょうか?培養スライス脳を用いたタイムラプス観察により、実は正常な新生ニューロンもサブプレート層直下でそのスピードを緩めて一度立ち止まり、その後早いスピードで皮質板を上っていくロコモーションに変換することがわかりました。すなわち、サブプレート層を境に新生ニューロンの形態と移動モードが大きく変わるのです。このことから私たちは、サブプレート層が重要なシグナル伝達の間場なのではないかという仮説を立てました。

サブプレートニューロンと移動ニューロンはシナプス構造を介して接触する

そこでまず、移動ニューロンのカルシウム動態を観察しました。すると、多極性移動を行なった後、サブプレート層を越える際に一過的なカルシウム上昇が起こり、その後移動モードを変えました。つまり、サブプレート層に到達した多極性細胞は何らかのメカニズムでカルシウム上昇が起こるシグナルを受け取っているようでした。サブプレート層はサブプレートニューロンと豊富な細胞外基質から成っています。そこで、サブプレートニューロンがシグナルを送っている可能性を調べるために、胎生中期に既に神経活動をしているか確かめました。カルシウムセンサーを導入し、胎生中期で脳スライスを作成しイメージングを行なうと、カルシウム濃度の変動が観察され、サブプレートニ

ューロンは活発に神経活動をしていることがわかりました。さらに、サブプレートニューロンと移動ニューロンを異なる蛍光でラベルし、その動態を観察してみると、サブプレートニューロンは脳室帯側に軸索様の突起を盛んに伸ばし、それらの突起と多極性細胞が密接にコンタクトしている様子が観察できました。電子顕微鏡で調べたところ、接着部位にはシナプス様構造がありました。未熟で移動途中の胎生中期の新生ニューロンにシナプス様構造が見られることは驚きでした。実際にシナプス小胞からの放出によるシグナルを送っているかどうかを、小胞放出を検出する蛍光イメージングでも確認できました。

多極性細胞はサブプレート層においてグルタミン酸シグナルを受け取って双極性細胞へ変換する

このシナプスを介した接触はニューロン移動の制御に関与しているのでしょうか?そこで次に、サブプレートニューロンの神経活動を抑制してみると、多極性細胞の皮質板への進入が障害されました。さらに、移動ニューロン側でシナプス後部のタンパク質遺伝子ノックダウンを行うと、やはり皮質板への進入が障害されました。最後に、移動ニューロンがサブプレートに到達する前の段階で、グルタミン酸濃度を局所的に上げると、移動モードの変換が早まりました。これらの結果から、次のモデルが考えられました。

移動を始めた新生ニューロンは、多極性移動でサブプレート層に近づき、サブプレートニューロンから一過的なシナプス接着を介してグルタミン酸シグナルを受けとります。すると多極性細胞内のカルシウム濃度が上昇しその下流のシグナルがオンになって、細胞骨格の再構成が起こり、形態と移動モードを変換する、というモデルです(図2)。わかりやすく表現すると、サブプレートニューロンはいわば関所に立って、旅の途中の幼若ニューロンを街道へと導くためのシグナルを与えていると例えることもできます(図3)。

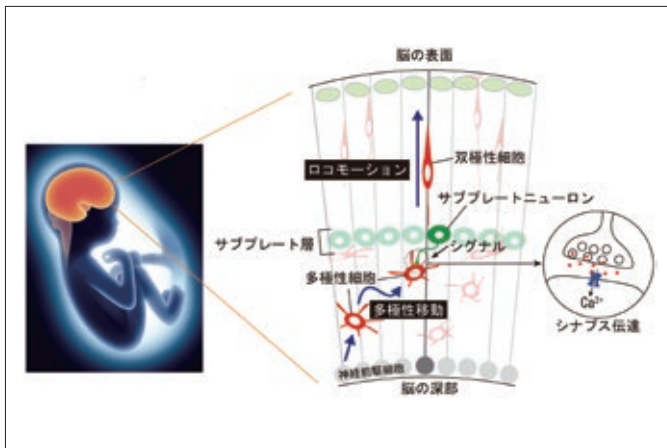


図2. サブプレートニューロンは後から生まれる神経細胞にシナプスを介して信号を送り、移動様式の変換を促す

多極性細胞はサブプレート層下でサブプレートニューロンからのグルタミン酸シグナルを、一過的なシナプス接着を通して受け取る。これにより多極性細胞内のカルシウム濃度が一過的に上昇し、双極性細胞への形態変化とロコモーションへの移動モード変換が起こる。

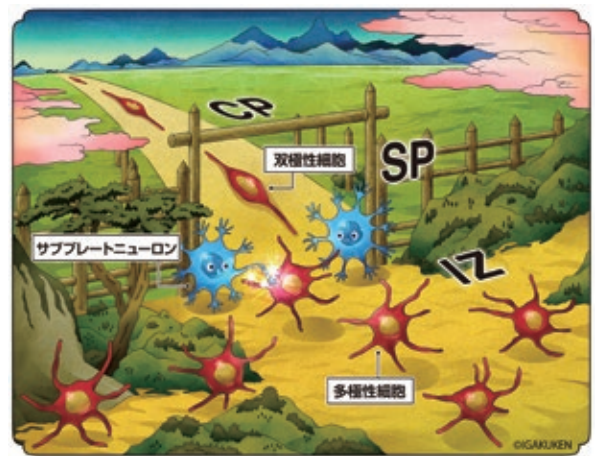


図3. サブプレートニューロンは幼若ニューロンの旅を手伝う
サブプレートニューロンは関所に立って生まれたばかりの幼若ニューロンが形を変えてうまく街道を走れるようにシグナルを与えている。

おわりに

本研究は、「シナプスは、主に成熟したニューロン間の神経情報伝達で使われる」というこれまでの常識を覆し、発生期の幼若ニューロンにおけるシグナル伝達の道具としても使われることを初めて示したものです。今後はこのシグナルに関与する遺伝子の機能解析を進めることで様々な神経・精神疾患の原因解明につながる可能性が期待されます。また、サブプレート層は哺乳類しかないことから、大脳新皮質の進化を考える上でも重要です。つまり、新生

ニューロンの「新しい移動モード」の獲得も哺乳類脳への進化に重要だったのではないかと、そしてサブプレートニューロンがそこで大きな役割を果たしたのではないかと考えています。最後になりましたが、本研究を行うにあたり、ご指導賜りました神経回路形成プロジェクト前田信明リーダー始め、共同研究者、研究協力者の皆様に心より感謝申し上げます。

Science誌は、米国科学振興協会(AAAS)の公式刊行物で、1880年に米国で創刊され138年にわたる長い歴史をもつ科学学術誌です。2017年に掲載された日本人の論文は47しかありませんでした。

【参考文献】

Synaptic transmission from subplate neurons controls radial migration of neocortical neurons.
C. Ohtaka-Maruyama, M. Okamoto, K. Endo, M. Oshima, N. Kaneko, K. Yura, H. Okado, T. Miyata, N. Maeda, *Science* 360(6386):313-317. doi: 10.1126/science.aar2866.

遺伝性パーキンソン病の発症にアルデヒドが関与する ～パーキンソン病の発症原因のさらなる理解につながる発見～

英国科学誌『Scientific Reports』に松田憲之研究員(ユビキチンプロジェクト)と田中啓二理事長らが「遺伝性パーキンソン病の発症にアルデヒドが関与する～パーキンソン病の発症原因の理解につながる発見～」について発表しました。

ユビキチンプロジェクト リーダー 松田 憲之

1. 研究の背景

パーキンソン病は、神経伝達物質であるドーパミンを産生する神経細胞が失われることにより、安静時のふるえや歩行障害、姿勢保持障害、動作緩慢など様々な運動障害が起こる病気です。病状が進行すると寝たきりや車いすの生活になる危険性があります。日本国内だけでも15万人を超える患者がいる難治性の神経変性疾患であり、65歳を超えると1%以上の人が罹患するといわれています。社会の高齢化が進むにつれて患者数は増え続けており、パーキンソン病が発症する仕組みの解明と、早期診断法や根本的な治療法の確立が強く求められています。

2. 研究の概要・発見の意義

私たちは遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子の1つDJ-1の分子機能について研究を開始しました。そしてDJ-1のゲノム構成や進化的保存性から、「DJ-1が生体内アルデヒド*1の解毒に関与している可能性」に着目して研究を進めました。その結果、ミトコンドリアでエネルギーを産生する時に重要な役割を果たす低分子化合物である補酵素Aと、内在性のア

ルデヒド(メチルグリオキサル*2)が反応した物質をDJ-1が分解して、正常な補酵素Aと無害な乳酸に変えることを発見しました(下図)。さらにパーキンソン病の患者さんが持つ遺伝子変異によって、DJ-1のこの働きが阻害されることを発見しました。

一連の研究結果からは、DJ-1がメチルグリオキサル*2というアルデヒドの解毒を介してミトコンドリアの機能を助けることで、パーキンソン病の発症を抑えていることが示唆されます。

3. 今後の展望

ミトコンドリア機能に必須な低分子をアルデヒドから守る防御機構が破綻することで、パーキンソン病が発症するという観点の研究は殆ど行なわれておらず、本研究はパーキンソン病の発症機構に対する新たな展開の契機になると期待されます。さらに、本研究で示されたメチルグリオキサル - 補酵素A 複合体のような“アルデヒドの付加した低分子化合物”が、パーキンソン病の新しい分子診断マーカーになる可能性があるため、今後も研究を続けていきたいと考えています。

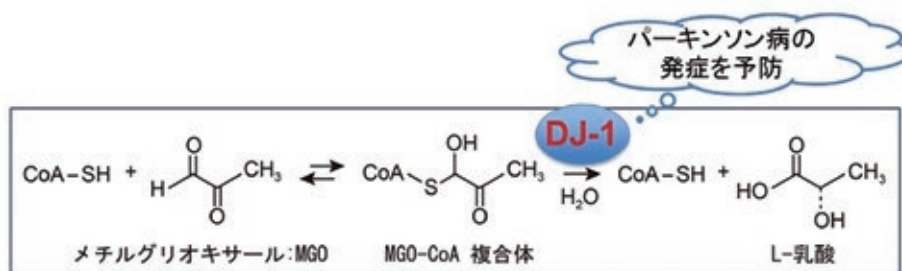


図 本研究で解明されたDJ-1の生化学的機能

用語解説

アルデヒド*1: 高い反応性を持ち、生物にとって有毒な有機化合物。一般化学式 R-CHO で表されます。

メチルグリオキサル*2: 生体内で産生されるアルデヒドの一種。糖を分解してエネルギーを得る過程の副産物として生じます。

【参考文献】

Parkinson's disease-related DJ-1 functions in thiol quality control against aldehyde attack in vitro.
Matsuda N, et al.
Sci Rep. (2017) 7:12816. doi:10.1038/s41598-017-13146-0.

糖尿病性神経障害の病態に関与するアルドース還元酵素の遺伝子欠損シュワン細胞株を樹立

[Journal of Neurochemistry] on-line版に新見直子研究員らが「糖尿病性神経障害の病態に関与するアルドース還元酵素の遺伝子欠損シュワン細胞株を樹立」について発表しました。

糖尿病性神経障害プロジェクト 研究員 新見 直子

1. 研究の背景

末梢神経障害は糖尿病合併症の中でも早期に出現し、痛みやしびれなどを引き起こし、進行すると足の壊疽や突然死の原因にもなります。神経組織に取り込まれた過剰なブドウ糖は解糖系で代謝しきれず、アルドース還元酵素(AR)によりソルビトールに代謝されます(ポリオール代謝経路の亢進：下図)。しかし、この経路の亢進は酸化ストレスや最終糖化産物*1を増加させ、組織や細小血管を傷付けるため、これが末梢神経障害の原因と考えられています。ARはシュワン細胞*2で発現していますが、高血糖に伴うシュワン細胞での代謝経路の変化は不明です。

2. 研究の概要・意義

今回、AR遺伝子を欠損した成体マウスの末梢神経を長期培養し、シュワン細胞株の樹立に成功しました。成人に多い糖尿病やその合併症の病態を解明する上で、成体マウスより樹立できた細胞株は、有用な解析ツールになります。この細胞株では、高ブドウ糖環境下でもポリオール代謝経路は機能していませんでした。一方、アルデヒドの代謝酵素群の

発現が増加しており、ARはアルデヒドも代謝するので、この機能を代償していると考えられました。

3. 今後の展望

本細胞株を用いて、ポリオール代謝が機能しない場合にどの代謝経路がより活性化されるのかを調べることで、糖尿病性神経障害に対する有効な治療薬の開発につなげられるのではないかと期待しています。また、ポリオール代謝亢進に伴う神経障害の発症機構の詳細を明らかにするとともに、ARの生理機能解明につなげたいと考えています。

用語解説

最終糖化産物*1：糖が蛋白質に結合し、本来の機能が変性した蛋白質です。

シュワン細胞*2：末梢神経に存在し、ニューロンの機能維持やミエリン形成に関与します。

【参考文献】

A spontaneously immortalized Schwann cell line from aldose reductase-deficient mice as a useful tool for studying polyol pathway and aldehyde metabolism.

Niimi N, Yako H, Takaku S, Kato H, Matsumoto T, Nishito Y, Watabe K, Ogasawara S, Mizukami H, Yagihashi S, Chung S, Sango K. *Journal of Neurochemistry*. 2018 144(6):710-722, doi:10.1111/jnc. 14277

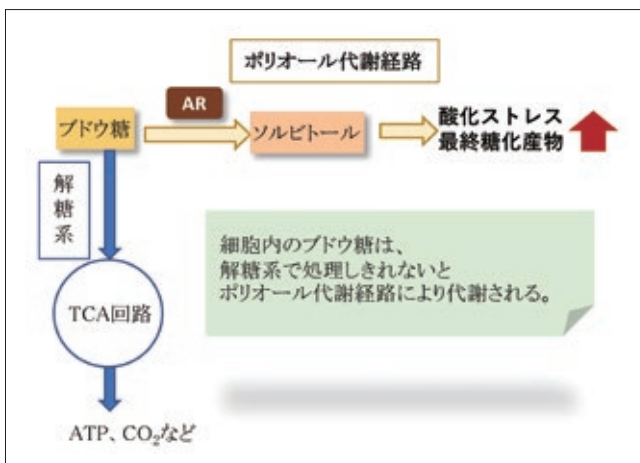


図 細胞内のブドウ糖の代謝

過剰なブドウ糖は解糖系だけでは代謝しきれず、ポリオール代謝経路が亢進する。



平成29年度 第8回 都医学研 都民講座 (平成30年2月21日開催)

肝臓病からの解放に向けて

感染制御プロジェクト 特任研究員 小原 道法

2月21日(水曜日)、都庁第一本庁舎5階大会議場において、「肝臓病からの解放に向けて」と題して、第8回都医学研都民講座を開催しました。今回は、都立駒込病院肝臓内科部長の木村公則先生を講師にお迎えしました。

まず、私から、「ワクチン治療の可能性を求めて」と題してお話ししました。C型肝炎ウイルス(HCV)の感染者に対する治療は長期間かかるものであり、また、治療効果の高い抗HCV薬が開発されているものの、とても高額な薬であることから、患者及び公的費用負担が膨大となっているのが現状です。そのため、HCVの排除や肝炎の抑制を目指した治療用ワクチンの開発を進めているとお話ししました。



続いて、木村先生から、「肝硬変治療薬の開発への取り組み」と題してお話しいただきました。国内において20万人以上もの患者がいるといわれるHCV肝硬変ですが、これに対する有効な治療薬は現在のところ存在しません。肝硬変になると、かなりの割合の人が肝臓を癌化することから、肝硬変の治療薬の開発は緊急の課題となっています。そこで、木村先生たちのグループでは、HCV肝硬変患者に対する治療薬として、CBP/ β -カテニン阻害剤(PRI-724)の安全性及び有効性を確認するための医師主導治験を実施したそうです。これは、日本発の治療薬であり、今後の実用化に向けた最新の情報もお話しいただきました。

講演後のアンケートでは、「HCVの治療用ワクチンや肝硬変の治療薬の開発が、今後も進んでいくことを期待しています。」といった御意見を多く頂きました。



左：木村公則先生 右：小原道法研究員

第27回 サイエンスカフェ in上北沢 (平成30年3月11日開催)

言葉を伝えることってむずかしい!? すばらしい!!

難病ケア看護プロジェクト リーダー 中山 優季

第27回サイエンスカフェは、「言葉を伝えることってむずかしい!? すばらしい!!」をテーマに開催されました。

もし、病気や障害などで話せなくなり、文字を書くこともできなくなった時に、私たちは思いをどのように伝えたいのでしょうか。

まず、最初の講義では、私が、機械を使わないアナログの方法として、「口話」(口の形や「文字盤」(文字を見つめる)、機械を使うデジタルの方法として、「意思伝達装置」と「操作スイッチ」(わずかな力や生体電位を用いた方法)など、様々なコミ

ュニケーションの方法・手段を紹介しました。次に、人工呼吸器を装着し小学校へ通うさほちゃんのお母様、大泉江里様の講演は、「心はつたわる。心をうごかす」をテーマに、夏祭りで声をかけてくれた女の子が、さほちゃんが地域の一員として暮らす原動力となったこと、通りすがりの何気ないやりとりが心を動かすきっかけとなりうることなど、さほちゃんの日々の生活の中での出会いや体験を通しコミュニケーションの原点についてのお話をしてくださいました。

講義の後には、「コミュニケーション体験スタンプラリー」

平成30年度 第1回 都医学研 都民講座 (平成30年4月27日開催)

タンパク質をマスターして 健康な体になろう!

カルパインプロジェクト リーダー 小野 弥子

4月27日(金)、都医学研2階講堂において「タンパク質をマスターして健康な体になろう!」と題して、昭和大学医学部生化学講座の宮崎拓郎先生をお迎えして、第1回都医学研都民講座を行いました。今年度初めての開催でしたので、正井久雄所長からご参加頂いた方々への挨拶がありました。

講演ではまず「タンパク質が切れないと筋肉や胃の病気になる?」と題して、私からタンパク質とタンパク質分解酵素(プロテアーゼ)との関係についてご紹介しました。当プロジェクトの名前である「カルパイン」もプロテアーゼです。そこで、筋肉や胃にとって「カルパインがタンパク質を分解することが、健康に大切である」という例をお話いたしました。



左：宮崎拓郎先生（カルパイン研究室にて）

次に、宮崎先生から「血管変性疾患への挑戦：しなやかな血管を手に入れる」と題してご講演を頂きました。冒頭では、血管はただの管ではなく「生命力に富んだしなやかな管である!」ことを美しいスライドを使って分かりやすくご説明されました。そして、先生ご自身の研究より、動脈硬化症のメカニズムにおいては、糖やコレステロールだけでなく、実はタンパク質も重要な役割を担っていることについてお話頂きました。後半では、血管を「ただの管」にしないよう、食生活の改善と運動に取り組むことについて、医学及び栄養学的見地から説明されました。多くの方が熱心にメモを取られていました。

講演後に頂いたご質問やアンケートによるご意見から、話題を提供した者として学ぶ機会ともなりました。ご参加、ありがとうございました。

で、参加者の皆様が実際に、①文字盤、②視線入力装置や意思伝達装置・スイッチ、③生体信号装置、④分身ロボット「OriHime」(離れた場所から、その場にいるかのようにロボットを通じて話ができる仕組みです)の体験をしました。

視線や生体信号で意思を伝えることは、傍で見ていると難しそうに見えましたが、参加者の皆さんは、最初は戸惑いながらもすぐに操作に慣れ、小さなお子さんも短い時間で、すっかり使いこなされていました。

普段、私たちは何の苦勞もせず、いとも簡単に思いを口にし、コミュニケーションをとっていますが、それがいかに難しく素晴らしいことであったのかを実感しました。



東京都科学技術週間特別行事（平成30年4月21・22日実施）

「Tokyoふしぎ祭（サイ） エンス2018」

基盤技術研究センター 室長 高松 幸雄

東京都では、科学技術週間中の4月21日（土）と22日（日）の2日間、お台場の日本科学未来館で、科学技術への理解と関心を深めてもらうために、小中学生を対象とした『Tokyoふしぎ祭（サイ） エンス2018』を開催しました。東京都医学総合研究所は、2日間にわたり「遺伝子DNAとアレルギー ～見てみよう 調べてみよう 作ってみよう～」をテーマにした三つの体験教室を企画し、400名近い方々に参加していただきました。

企画1「バナナからDNAをとりだしてみよう」と企画2「DNAの二重らせんを作ろう」に参加する子供たちには、ミニ講演で「遺伝子とDNA」について学んでもらった後に、それぞれの体験教室に分かれてもらいました。

企画1では、白衣とゴム手袋を身に着けた未来の研究者が、身近なバナナからDNAを抽出する実験を通して、DNAが特別なものではないことを知ってもらいました。また、実験の合間に、精細イラストを利用して、バナナは種

はなくても脇芽の株分けで増やせる多年生植物であることを知ってもらうことができました。

企画2では、塩基対のルール通りに小さなカラービーズをつなぎながら、DNA塩基が対を作ることで二重らせん構造をとっているということ学んでもらいました。全員がストラップを完成させることができ、大切なお土産になりました。

企画3の「のぞいてみよう アレルギーの世界」では、花粉症プロジェクトの研究者が、顕微鏡下でアレルギーとなるダニやスギ花粉を説明し、大型ディスプレイに映し出された血液塗抹染色標本の顕微鏡像を見ながらアレルギー炎症性疾患に関係する免疫細胞について解説しました。

体験を通して子供たちの科学への理解と関心を深める企画

はとても大変ですが、子供たちの真剣なまなざしと笑顔は、関わった全てのスタッフにやりがいを感じさせてくれます。

ご参加いただいた皆様、科学へ興味を持っていただけたら幸いです。



編集後記

サッカーワールドカップロシア大会が開催されています。来年には東京をはじめとする日本各地でラグビーワールドカップが開催され、再来年にはいよいよ東京オリンピックが開催されます。スポーツの世界では、ジュニア世代の育成の重要性が認識されてきており、東京都でも発掘・育成に力を注ぎました。科学の世界でも、優れた科学者の多くが幼少期から科学への興味を抱いていたように、ジュニア世代が重要であることに変わりはありません。今号でも報告したように、都医学研ではサイエンスカフェや科学技術週間などの小学生向けのイベントを多数開催しています。これらのイベントが科学への興味の契機となり、科学技術に携わることを志す方が一人でも増えることを期待しております。新たなイベントも企画していきますので、ホームページなどをチェックしていただければと思います。

【G.S】

都医学研 NEWS

Jul. 2018 No.030

平成30年7月発行

●編集発行



公益財団法人

東京都医学総合研究所

〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6
TEL: 03-5316-3100(代)
FAX: 03-5316-3150
E-mail: toiwase@igakuken.or.jp
http://www.igakuken.or.jp/

●印刷/アイワエンタープライズ

