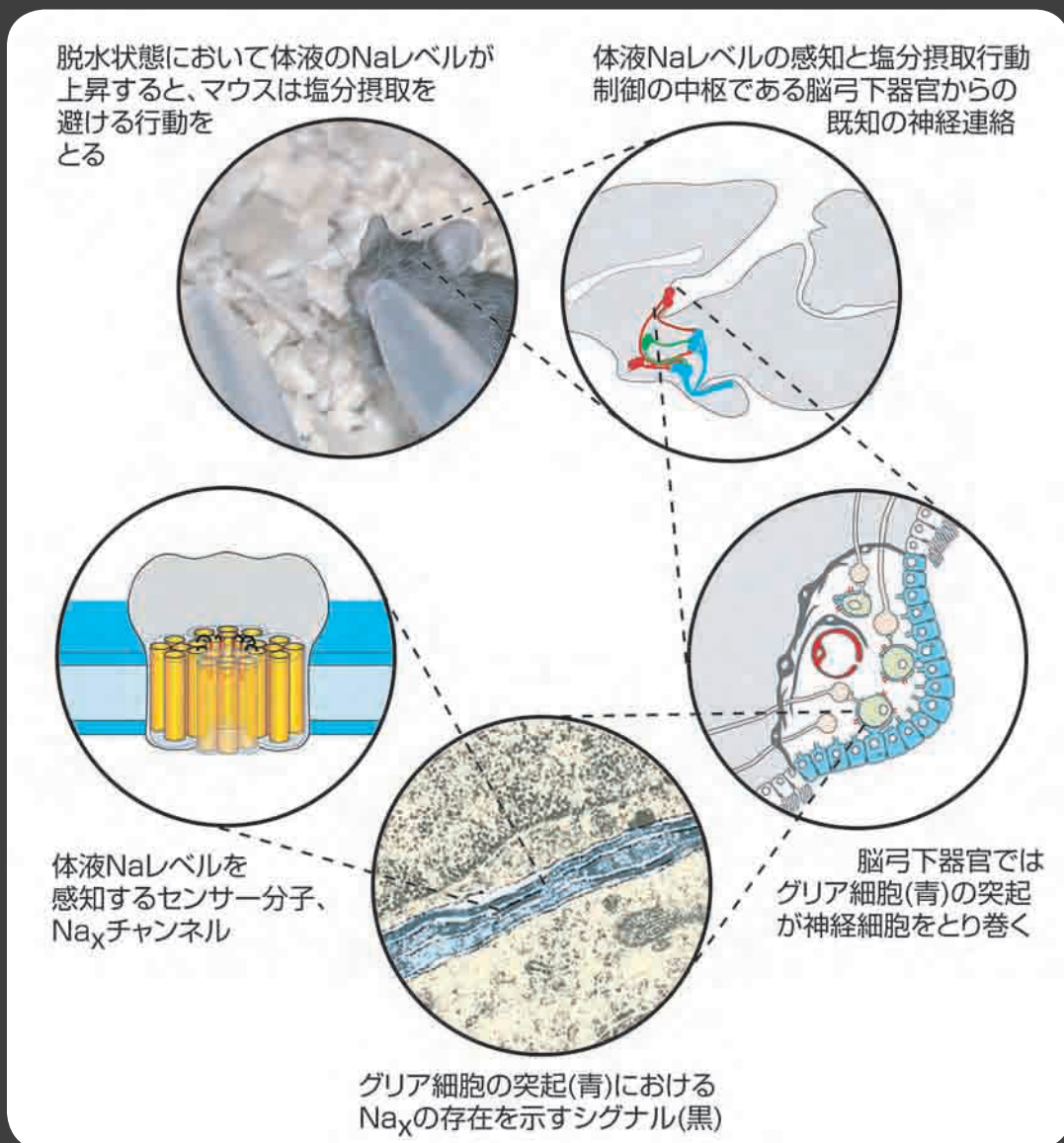


中枢神経の発生・分化から

成体脳機能の発現制御まで



分子から行動にわたる統合的研究

脳は、外界の様々な情報を眼や耳などの感覚器官を使って取り入れ、統合、認識するとともに、それを記憶し、正しい行動を指令する働きをもつ。また、脳は血圧や血糖値などの体内の状態もモニターしており、その情報に応じて摂食や排泄などの制御を行っている。これらの脳の機能は、個体発生の過程で正しい神経回路が形成されることで初めて可能となる。統合神経生物学研究部門では、脳のできるしくみとして視覚系の形成機構を、また成体の脳機能として、体液の恒常性を保つための機構、並びに記憶や学習における神経伝達の制御機構を、分子、細胞から、回路、システムのレベルまで統合的に明らかにする研究を行っている。

教授
野田 昌晴

助教
新谷 隆史
作田 拓
檜山 武史

技術課技術職員
竹内 靖

博士研究員
藤川 顕寛
鈴木 亮子
井原 賢
米原 圭祐
清水 秀忠
西原 絵里
吉田 匡秀

特別協力研究員
米原 佳世

総合研究大学院大学
大学院生
CHOW, Pak Hong Jeremy
張 藍帆
長倉 彩乃
溪 佐知子
桜庭 寿一

技術支援員
溝口 正枝
服部 宣子
富田 奈央
三浦 誓子
磯島 佳子

事務支援員
小玉 明子
谷田貝 弘子

網膜における領域特異化と領域特異的視神経投射の分子機構

網膜は脳の一部であり、視神経の網膜 - 視蓋投射系は脳の領域特異化と神経回路形成のモデルとしてすぐれた系である。我々は、発生過程のニフトリ網膜において領域特異的発現をする分子群を網羅的に同定し、その機能と相互関係を明らかにする研究を行ってきた。これまでに、網膜において背 - 腹軸、前 (鼻) - 後 (耳) 軸方向の領域特異化の分子機構の全容の解明をほぼ終了し (図 1)、網膜の領域特異化こそ

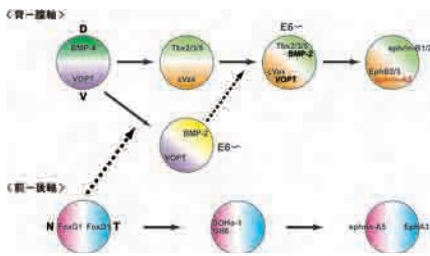


図 1. 網膜内領域特異化の遺伝子カスケード

が、引き続いて起こる領域特異的視神経投射 (Topographic retinotectal projection) の基盤であることを明らかにした。今後、神経軸索の分岐、側枝の除去などのシナプス結合形成期の視神経軸索のふるまいの分子・細胞機構、並びにマウスで約 15 種類あるとされる網膜神経節細胞が発生・分化する機構の解明を目指す。

体液恒常性維持のための脳内機構

我々は体液中の Na^+ 濃度の上昇を検知するセンサーが Na_x チャンネルであることを明らかにした。このチャンネルは脳弓下器官、終脳脈管器官などの脳室周囲器官のグリア細胞に発現しており、グリア細胞が、 Na^+ 濃度依存的に

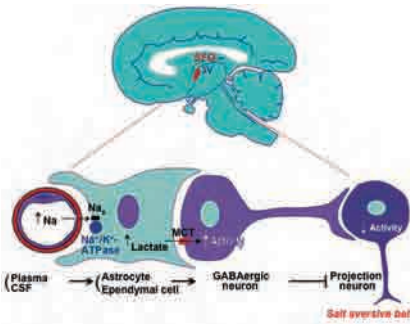


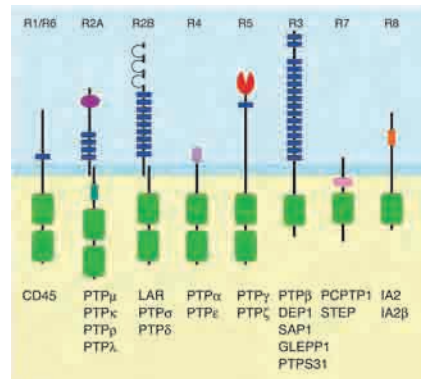
図 2. 体液中の Na レベル上昇の感知から塩分摂取抑制までの分子・細胞機構 SFO: 脳弓下器官

その産生・分泌する乳酸の量を増減させて、神経細胞の活動を制御するという新しい脳の姿が明らかになった (図 2)。 Na_x 遺伝子欠損マウスは脱水条件下でも塩分の摂取を止めない。今後は、浸透圧センサーの同定と併せて、体液塩濃度のモニタリングに関わる脳内機構の全容の解明を目指す。また、塩分・水分摂取行動の制御機構、及び (抗) 利尿ホルモンの産生・分泌の制

御機構の詳細を明らかにする研究を展開する。

受容体型プロテインチロシンホスファターゼの機能的役割

タンパク質のチロシンリン酸化の制御を介したシグナル伝達は、生命活動の様々な局面において重要な働きをしている。リン酸化反応を担うプロテインチロシンキナーゼ (PTK) に比べて、脱リン酸化を担うプロテインチロシンホスファターゼ (PTP) の生理的役割とその調節機構については研究が遅れている。哺乳類は 8 つのサブファミリーに分類される 20 種の受容体型 PTP (RPTP) をもっている (図 3)。我々は、個々の RPTP のリガンド、基質分子の同定、遺伝子変換マウスの解析を通して、RPTP の生理的役割、特に脳の形成と機能における役割を明らかにすることを目指している。これまでに、Ptpz (PTP ζ) が Rho-GAP 等を基質として記憶・学習等のシナプス機能の調節において、また、Ptpo (GLEPP1) が Eph 受容体を



基質として神経投射における領域識別において、重要な役割を果たしていることを明らかにした。

図 3. 受容体型プロテインチロシンホスファターゼファミリー

参考文献

1. Yuasa, J., Hirano, S., Yamagata, M., and Noda, M. (1996). Visual projection map specified by expression of transcription factors in the retina. *Nature* 382, 632-635.
2. Sakuta, H., Suzuki, R., Takahashi, H., Kato, A., Shintani, T., Iemura, S., Yamamoto, T.S., Ueno, N., and Noda, M. (2001). Ventroptin: A novel BMP-4 antagonist expressed in a double-gradient pattern in the retina. *Science* 293, 111-115.
3. Shintani, T., Ihara, M., Sakuta, H., Takahashi, H., Watakabe, I., and Noda, M. (2006). Eph receptors are negatively controlled by protein tyrosine phosphatase receptor type O. *Nature Neurosci.* 9, 761-769.
4. Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Ono, K., Inenaga, K., Tamkun, M.M., Yoshida, S., and Noda, M. (2002). Na_x channel involved in CNS sodium-level sensing. *Nature Neurosci.* 5, 511-512.
5. Shimizu, H., Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Nagakura, A., Fujikawa, A., Okado, H., Yanagawa, Y., Obata, K., and Noda, M. (2007). Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain $[Na^+]$ sensing. *Neuron* 54, 59-72.

教授
野田 昌晴



助教
新谷 隆史



助教
作田 拓



助教
檜山 武史

