

# 中枢神経の発生・分化から

## 成体脳機能の発現制御まで

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、体液中の塩分濃度や血圧、血糖値など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、主にマウスをモデル動物として、脳のできるしくみとして主に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。

### Members

教授  
野田 昌晴

准教授  
新谷 隆史

助教  
作田 拓  
檜山 武史

技術課技術職員  
竹内 靖

NIBB リサーチフェロー  
野村 憲吾

博士研究員  
藤川 顕寛  
鈴木 亮子  
久保山 和哉

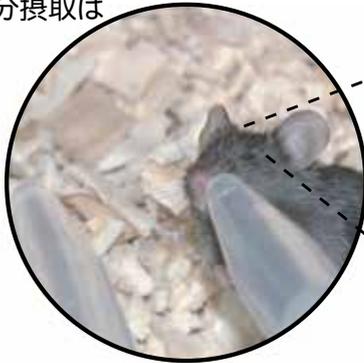
日本学術振興会外国人特別研究員  
林家豪

総合研究大学院大学  
大学院生  
松田 隆志  
于 洋  
丹賀 直美  
東 覚

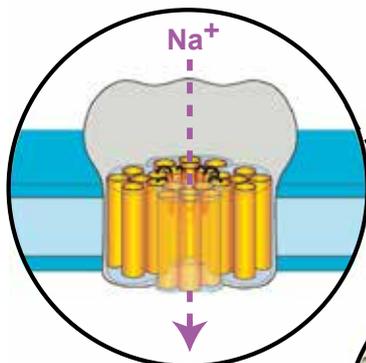
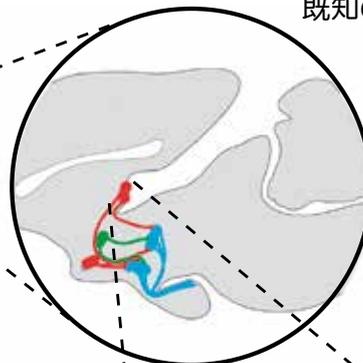
技術支援員  
三浦 誓子  
同京 由美  
中西 規恵  
和田 琴恵  
小西 深恵  
磯島 佳子  
橋本 照美

事務支援員  
小玉 明子

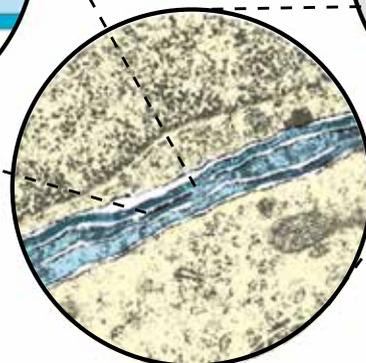
脱水状態において体液のNaレベルが上昇すると、マウスは水分摂取を行う一方で塩分摂取は避ける



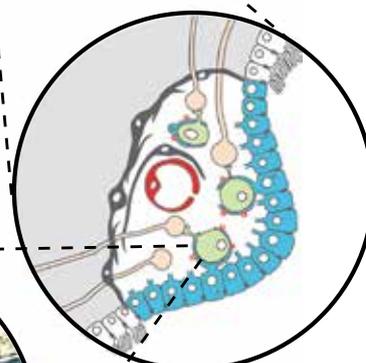
体液Naレベルの感知と塩分摂取行動制御の中樞である脳弓下器官からの既知の神経連絡



体液Naレベルを感知するセンサー分子、 $\text{Na}_x$ チャンネル



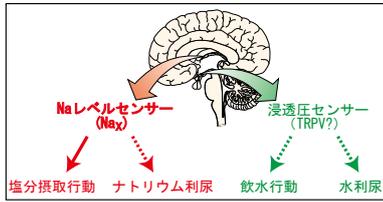
グリア細胞の突起(青)に $\text{Na}_x$ の存在を示すシグナルが見られる



脳弓下器官では $\text{Na}_x$ 陽性のグリア細胞(青)の突起が神経細胞をとり巻いている

## 体液恒常性維持のための脳内機構

体液恒常性を維持するため、ヒトを含む哺乳動物の脳には、体液のNa<sup>+</sup>レベルや浸透圧の変化をモニターしているセンサー分子が存在している(図1)。我々は、脳弓下器官、終板脈管器官などの特殊なグリア細胞に発現するNa<sub>x</sub>チャンネルを見出し、これが体液



中のNa<sup>+</sup>濃度の上昇を検知するセンサーであり、塩分摂取行動の制御を担っていることを明らかにしてきた。Na<sub>x</sub>に対する自己抗体の産生は本態性高Na血症の原因となる。最近、Na<sub>x</sub>の活性化閾値がエンドセリン-3によって制御されており、生体内では生理的範囲のNa<sup>+</sup>濃度上昇を感知できていることを明らかにした。

現在、体液恒常性維持のための脳内機構の全容の解明を目指して、浸透圧センサーの同定、塩分/水分摂取行動制御の神経路、利尿/抗利尿ホルモンの産生・分泌の制御機構、及び血圧調節との関係を明らかにする研究を展開している。

## 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が、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)の調節機構とその生理的役割については良く判っていない。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)を持っている。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、疾病との関わりや神経系における役割を明らかにする研究を展開している。最近、Ptpnj, Ptpnb, Ptpoc及びPtpnhから成るR3 RPTPサブファミリーが、インスリン受容体を基質として、その活性化(化)を制御しているこ

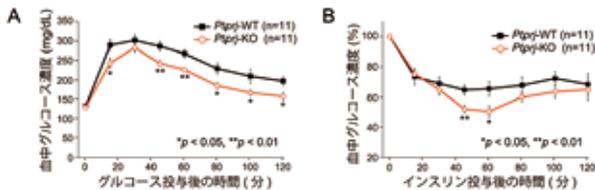


図2. *Ptpnj* 欠損マウスにおける耐糖能とインスリン感受性の増強 (A) グルコースを投与し血糖値の変化を調べると、野生型マウス(WT)に較べて、*Ptpnj* 欠損マウス(KO)ではより速やかな血糖値の低下を示す。このように、*Ptpnj* 欠損マウスでは耐糖能が増強している。(B) インスリン投与による血糖値の変化を調べると、*Ptpnj* 欠損マウスでは血糖値の低下が有意に大きいことが判る。このように、*Ptpnj* 欠損マウスではインスリンに対する感受性が増強している。

とを明らかにした(図2)。

## 脳神経系の形成を制御する分子機構

脳神経系の神経結合の様式の1つに領域特異的投射(topographic projection)がある。我々はこれまで、視神経の視蓋(中脳脊側部)への領域特異的投射の系を用いて、その基盤となる発生期における網膜内の領域特異化(patterning)の分子機構の全容と投射制御機構を明らかにしてきた。

神経投射の過程では、神経軸索のナビゲーションに続いて、神経軸索の分岐形成、シナプス形成、更に、不必要な側枝とシナプスの除去といった複雑な過程が進行する。現在は、移動中の神経細胞の先導突起や伸長中の神経軸索の成長円錐において、外環境情報を細胞骨格のダイナミクスに反映する情報伝達機構の解明を目指している。最近、細胞骨格を制御するAPC2の機能不全が、知的障害を伴う先天性奇形症候群であるソトス症候群の原因であることを明らかにした(図3)。

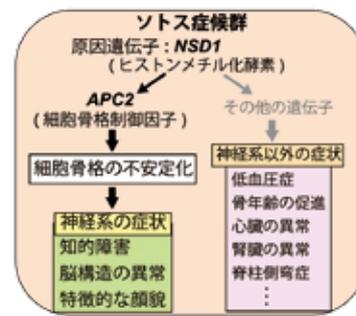


図3. ソトス症候群の発生機序 神経系特異的に発現するAPC2遺伝子が、ソトス症候群の原因遺伝子であるNSD1の下流遺伝子であることを明らかにした。ソトス症候群においては、NSD1遺伝子の異常によってAPC2の発現が減少しており、その結果、知的障害や頭部の過成長等の異常が生じると考えられる。ソトス症候群の神経系以外の症状には、NSD1の未知の下流遺伝子が関与していると推定される。(Cell Reports 10, 1585-98, 2015)

## 参考文献

- Hiyama, T.Y., Yoshida, M., Matsumoto, M., Suzuki, R., Matsuda, T., Watanabe, E., and Noda, M. (2013). Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na<sub>x</sub>, the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. *Cell Metab.* 17, 507-519.
- Hiyama, T.Y., Matsuda, S., Fujikawa, A., Matsumoto, M., Watanabe, E., Kajiwara, H., Niimura, F., and Noda, M. (2010). Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron* 66, 508-522.
- Shimizu, H., Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Nagakura, A., Fujikawa, A., Okado, H., Yanagawa, Y., Obata, K., and Noda, M. (2007). Glial Na<sub>x</sub> channels control lactate signaling to neurons for brain [Na<sup>+</sup>] sensing. *Neuron* 54, 59-72.
- 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.
- 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.
- 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.

教授  
野田 昌晴

准教授  
新谷 隆史

助教  
作田 拓

助教  
檜山 武史

