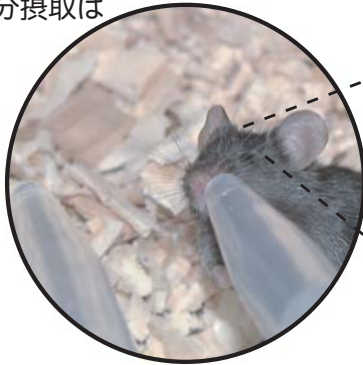


中枢神経の発生・分化から

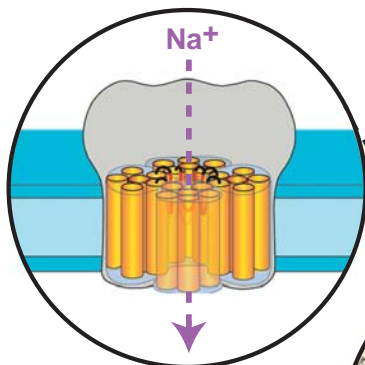
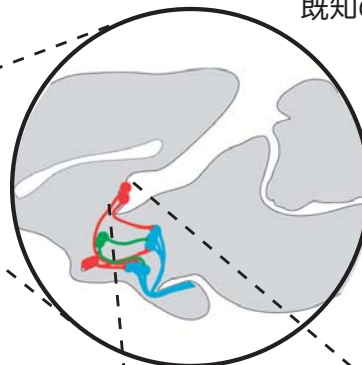
成体脳機能の発現制御まで

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、血圧の調節機構、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。

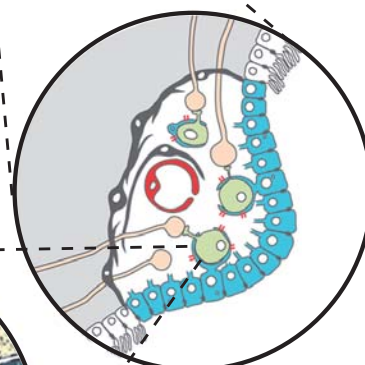
脱水状態において体液のNaレベルが上昇すると、マウスは水分摂取を行う一方で塩分摂取は避ける



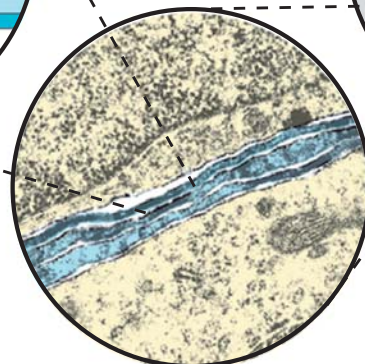
体液Naレベルの感知と塩分摂取行動制御の中樞である脳弓下器官からの既知の神経連絡



体液Naレベルを感知するセンサー分子、 Na_x チャンネル



脳弓下器官では 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



グリア細胞の突起(青)に Na_x の存在を示すシグナルが見られる

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 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

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⁺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

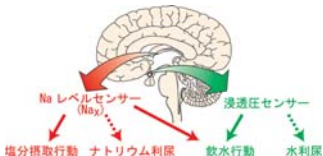


図1. 体液恒常性維持のための脳内機構
点線で示した経路は、まだ解明されていない。

板脈管器官などの特殊なグリア細胞に発現するNa_xチャンネルを見出し、これが体液中のNa⁺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。
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、R5 RPTPサブファミリーに属するPTPRZ活性が、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイト(OL)の前駆細胞を未分化状態に留める働きをしており、髄鞘損傷時には神経軸索からPTPRZの阻害リガンドであるpleiotrophinが分泌され、OLの細胞分化を促すことによって髄鞘を回復させることが判明した(図2)。またPTPRZはグリア細胞がガン化した悪性腫瘍であるグリオブラストーマに発現が認め

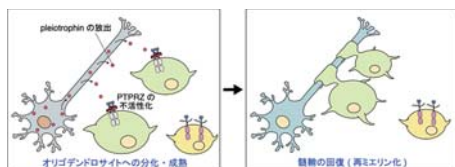


図2. 脱髄修復を促すpleiotrophin-PTPRZシグナリング
多発性硬化症等の脱髄疾患患者の脳内で起こるオリゴデンドロサイト前駆細胞の分化による髄鞘再生の様子。

られている。我々は創薬系企業と共同でPTPRZの選択的阻害化合物SCB4380

を開発し、ラット由来のグリオブラストーマ細胞移植による腫瘍の成長を抑制することに成功した(図3)。

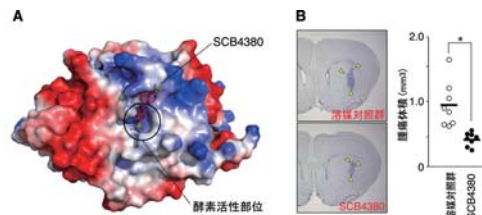


図3. PTPRZ 阻害化合物によるグリオブラストーマに対する腫瘍抑制効果
A, 阻害剤 SCB4380 の結合構造モデル。B, C6 グリオブラストーマ細胞移植モデル。SCB4380 を投与した群では有意に腫瘍形成が抑制されている。*P < 0.05。

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。

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、さらにシナプス前部において、外環境情報を細胞骨格のダイナミクスに反映する細胞内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の一つであるソトス症候群の原因であることを明らかにした(Cell Reports 10, 1585-98, 2015)。

参考文献

- Fujikawa, A., Nagahira, A., Sugawara, H., Ishii, K., Imajo, S., Matsumoto, M., Kuboyama, K., Suzuki, R., Tanga, N., Noda, M., Uchiyama, S., Tomoo, T., Ogata, A., Masumura, M., and Noda, M. (2016). Small-molecule inhibition of PTPRZ reduces tumor growth in a rat model of glioblastoma. *Sci. Reports* 6, 20473.
- Hiyama, T.Y., Matsuda, S., Fujikawa, A., Matsumoto, M., Watanabe, E., Kajiura, 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_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] 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.

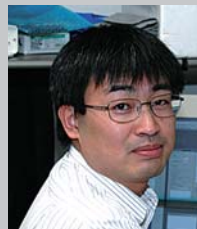
教授
野田 昌晴



准教授
新谷 隆史



助教
作田 拓



助教
檜山 武史

