

中枢神経系の発生・分化から

成体の脳機能の制御機構まで統合的に

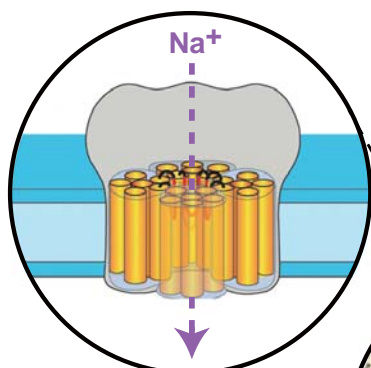
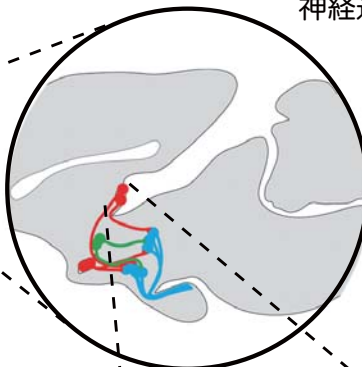
脳は、外界の様々な情報を眼や耳などの感覚器官を使って取り入れ、認識、統合、記憶するとともに、必要な行動をとるように指令する働きをしている。また、脳は、体液中の塩分濃度や血糖値、ホルモン濃度などから常に体の状態をモニターしており、その情報に応じて欲求、吸収/排泄や血圧などの制御を行っている。これらの脳の機能は、個体発生の過程で、神経回路が正しく形成されることで初めて可能となる。

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、視覚系の形成機構を、成体の脳機能として、体液の恒常性を保つ機構や血圧の調節機構を、また記憶や学習の成立における神経機構を、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。

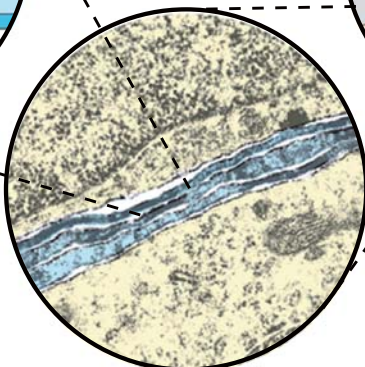
脱水状態において体液の Na^+ レベルが上昇すると、マウスは水分摂取を行う一方で塩分摂取は避ける



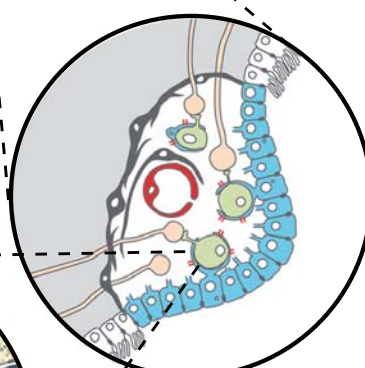
体液 Na^+ レベルの感知と塩分摂取行動制御の中枢である脳弓下器官からの神経連絡



体液 Na^+ レベルを感知するセンサー分子、 Na_x チャンネル



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



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

Members

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
松田 隆志

博士研究員
藤川 顕寛
鈴木 亮子
野村 憲吾

外国人研究員
林家豪

総合研究大学院大学
大学院生
于 洋
丹賀 直美

技術支援員
中西 規恵
和田 琴恵
小西 深恵
磯島 佳子

事務支援員
小玉 明子

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。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_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、塩分摂取や飲水行動の制御を担っていることを明らかにしてきた。

最近、塩分/水分の摂取行動制御の神経路を解明し、両者が体液状態に応じて制御される仕組みを明らかにした(図1)。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、新規のNa⁺濃度センサーや浸透圧センサーの同定、並びに体液と血圧調節との関係を明らかにする研究を展開している。

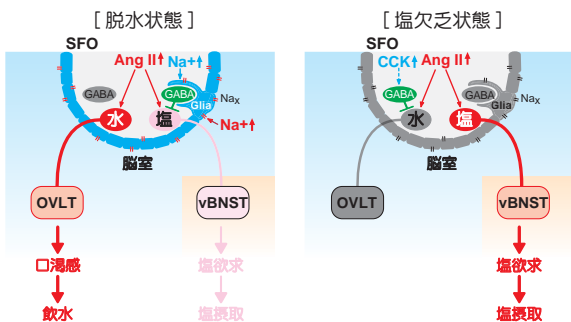


図1. 塩分/水分の摂取行動制御の脳内機構

脱水状態や塩欠乏状態ではSFOのアングイオテンシンII(AngII)濃度が上昇する。脱水状態では、口渇感を担う水ニューロンが活性化する一方、塩欲求を担う塩ニューロンはNa_xからのシグナルを受けたGABAニューロンにより抑制される。塩欠乏状態では、塩ニューロンが活性化し、水ニューロンは、コレシストキニン(CCK)によって活性化されたGABAニューロンにより抑制される。

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を介したシグナル伝達は、生命活動の様々な局面で働いているが、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)の調節機構と役割の重要性は十分に理解されていない。我々は、8つのサブファミリーに分類される受容体型PTP(RPTP)の中でR3とR5サブファミリーを中心に、脳神経機能における役割や疾病との関わりについて研究している。最近、PTPRJがインスリン受容体等を基質にしており、血糖値や肥満の調節に関与していることを明らかにした。

PTPRZはプロテオグリカンに属する分子であり、ごく最近、細胞外ドメインに付加しているコンドロイチン硫酸鎖が本受容体の活性調節に重要な働きをしていることがわかった。プレイオトロフィン(PTN)などのリガンド分子が結合すると、PTPRZのCS鎖間の反発が消失、受容体の2量体化が促

進し、その結果、細胞内のホスファターゼ活性は不活化される。また、PTPRZは、多発性硬化症などの脱髄疾患や悪性脳腫瘍であるグリオブラストーマの創薬標的であることから、創薬企業と共同で低分子阻害化合物を探索した。いくつかの化合物について、グリオブラストーマ細胞のヌードマウス移植腫瘍モデルを用いて、その有効性を実証した(図2)。

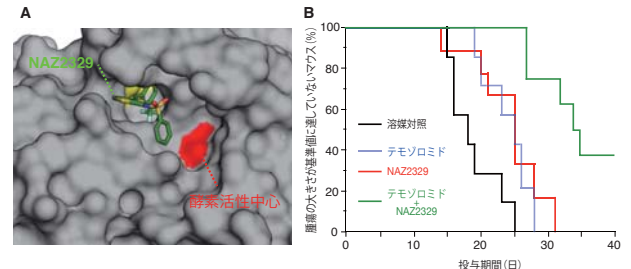


図2. PTPRZ 阻害化合物と腫瘍抑制効果

A. 第二世代の阻害剤 NAZ2329 と PTPRZ の結合構造。B. C6 グリオブラストーマ細胞の皮下移植モデルに対する効果。NAZ2329 は、グリオブラストーマの標準治療で用いられるテモゾロミドとの併用で強い抗腫瘍活性を示す。

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)の分子機構の全容を明らかにしてきた。引き続き、伸長中の視神経軸索の成長円錐内の情報伝達機構の研究を行なっている。

参考文献

- Fujikawa, A., Sugawara, H., Tanaka, T., Matsumoto, M., Kuboyama, K., Suzuki, R., Tanga, N., Ogata, A., Masumura, M., and Noda, M. (2017). Targeting PTPRZ inhibits stem cell-like properties and tumorigenicity in glioblastoma cells. *Sci. Reports*, *in press*.
- Matsuda, T., Hiyama, T.Y., Niimura, F., Matsusaka, T., Fukamizu, A., Kobayashi, K., Kobayashi, K., and Noda, M. (2017). Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nature Neurosci.* 20, 230-241.
- Sakuta, H., Nishihara, E., Hiyama, T.Y., Lin, C.-H., and Noda, M. (2016). Na_x signaling evoked by an increase in [Na⁺] in CSF induces water intake via EET-mediated TRPV4 activation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 311, R299-R306.
- 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.

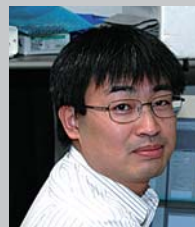
教授
野田 昌晴



准教授
新谷 隆史



助教
作田 拓



助教
檜山 武史

