



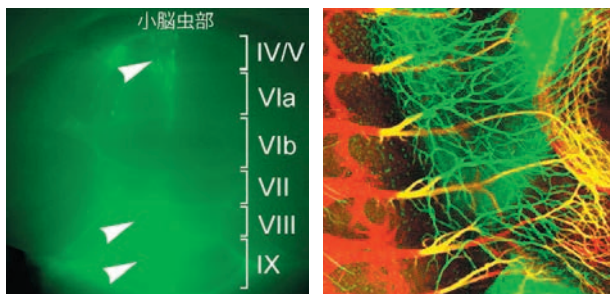
神経解剖・発生学講座

神経系の発生の仕組みを明らかにし、 神経機能の再建など再生医療への発展を目指す



主任教授 八木沼 洋行

当講座では「神経系の機能形態学および発生学」をテーマとして研究を進めています。以下、成果の一部をご紹介します。



(図1) 内側傍小脳脚核に投射する小脳プルキンエ細胞

(図3) 胎子の体壁内を走る肋間神経 (透明化標本による観察)

睡眠・覚醒サイクルに関与する小脳の新たな神経回路の発見

橋本光広学内講師らは、蛍光タンパク質を発現する2種類のアデノ随伴ウイルスベクター(脳内に注入されると神経に取り込まれ、神経の細胞体や神経線維が蛍光を発します。)を用いて、小脳後葉虫部のプルキンエ細胞が内側傍小脳脚核に直接神経連絡をしていることを明らかにしました(図1)(Front Neural Circuits. 2018;12:6. DOI: 10.3389/fncir.2018.00006)。このような経路はこれまでに報告がなく、新たな神経回路の発見となりました。内側傍小脳脚核は、レム睡眠とノンレム睡眠の推移制御に関与する重要な神経核であることが知られており、今回の結果は、小脳が直接、睡眠・覚醒に関与する可能性を示唆するものです。実際、小脳が変性する疾患を持つ患者では、睡眠・覚醒サイクルに異常をきたし、睡眠障害(不眠症、日中の過剰な眠気、レム睡眠行動障害)を呈することが報告されています。今後、小脳と睡眠との関係を解明するために、光遺伝学的手法(光によって活性化されるタンパク分子を特定の細胞に発現させ、その機能を光で操作する技術)などを用いて、機能的な解析を進めて行く予定です。

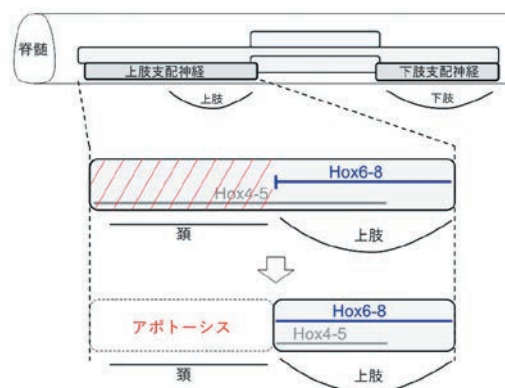
発生過程の頸髄に起こる運動神経細胞死の機序の解明

向笠勝貴助教と八木沼洋行教授らは、発生過程の頸髄で起こる運動神経細胞死において死ぬ細胞の種類、さらに細胞死(アポトーシス)を制御する仕組みを明らかにしました(Development. 2017; 144: 4645-

4657)。鳥類胚では、発生過程の一時期に、頸髄運動神経で同調したアポトーシスが起ることが知られていましたが、どのような細胞が死ぬのか、なぜ頸髄だけで起こるのかなどは不明でした。そこで、頸髄運動神経に抗アポトーシス遺伝子Bcl-2を強制発現させて不死化し、生き残った運動神経の特徴を調べました。その結果、生き残った細胞は、上肢支配神経と相同の細胞であることがわかりました。つまり、上肢支配神経は、一度、頸から上肢の範囲にかけて形成され、その後、頸の細胞が除去されると考えられます(図2)。次に、この細胞死の制御機序を明らかにするために、体軸上の特定の範囲で発現するHox遺伝子群との関連を調べました。すると、Hox6, 7, 8はアポトーシス抑制能があり、これらのHoxが発現しない頸髄領域で細胞死が起こることがわかりました(図2)。この細胞死は、脊椎動物が「頸」を獲得する過程(魚類に「頸」は無く、両生類以降発達する)で新たに獲得された発生様式であると思われます。

当講座では、上記以外、(1) 行動中のマウスの脳波をワイヤレスで記録できるデバイス、(2) 胚の脳組織を取り出し、培養皿の中で発生を続けさせ、神経細胞の移動や神経突起の伸展の様子を観察する技術、(3) 胎子を透明化して、特定の神経系の走行を丸ごと観察する技術(図3)などを用いて研究を行っています。

私たちの研究は、神経系の発生の仕組みを明らかにすることはもちろん、高次脳機能を含む神経系の機能や疾患の理解の基盤となり、やがては失われた神経機能の再建を目指す再生医療を発展させることにも役に立つものと考えています。



(図2) 頸髄に起こる運動神経アポトーシスの制御メカニズムの模式図