

平成 30 年 6 月 27 日

「脳細胞工場の生産ライン」をうまく機能させるために 「落としぶた」が必要 ～神経幹細胞に対する力学的フェンスを発見！～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松 健治）細胞生物学の 宮田 卓樹（みやた たかき）教授、川上 巧（かわうえ たくみ）特任助教、渡邊 裕斗（わたなべ ゆうと）医学部医学科 6 年生の研究グループは、大脳細胞をつくるための「生産ライン」が時間どおりに一定のスペースの範囲内だけで回転するために、安全柵・フェンスのような構造が大脳に存在することを発見しました。このフェンス構造を実験的になくすと、まるで、蓋のない煎り器で加熱したゴマが弾け飛んでしまうように、神経幹細胞^{*1}の核（遺伝子の収められた球体部分）が飛び出してしまい、地球帰還ができず宇宙をさまよう衛星のように働きを失ってしまいます。このため、脳細胞をつくるための作業がうまく進まなくなります。この脳づくりの失敗は、落としぶたを使い忘れたために、煮物の味や形がくずれることにととてもよく似ています。

本研究成果は、英国科学誌「Development」に公開されました。（英国時間 6 月 26 日 付の電子版）

「脳細胞工場の生産ライン」をうまく機能させるために 「落としぶた」が必要 ～神経幹細胞に対する力学的フェンスを発見！～

ポイント

- 脳をつくる作業（脳の発生という現象）には、思いがけないことに、台所の知恵に似た工夫が秘められていました。
- ゴマを煎るとき、煎り器に蓋がないと、熱されたゴマが弾け飛んでしまい、ゴマを煎り器の底にとどめ置くことができなくなってしまいます。また、煮物を作る際、落としぶたを活用することで、少ない煮汁が沸騰しても煮汁が蒸発することなく上手く具材の上に絡むことや、沸騰の作用で具材が持ち上げられて煮崩れしないようにします。つまり、わき起こる流れ・動きを上手にくいとめるための蓋（フェンス）が、料理にはとても大切です。今回、脳をつくる工程も「落としぶた」のような物理的な工夫で守られていることが分かりました。

1. 背景

脳の細胞は、神経系幹細胞（＝親細胞）の分裂によってつくられます。神経幹細胞は、カイワレダイコン・えのき茸のような細長いかたち（太さは 0.001 ミリ、長さは 0.2～0.3 ミリ [200～300 ミクロン]）で、そこに 5～10 ミクロンほどの球体の核が付いています（図参照）。

神経幹細胞は、胎児の脳の壁の一番深いところ（脳室と呼ばれる水たまり空間に面する場所＝以下「水際」と呼ぶ）で、神経幹細胞の核（遺伝子の収められた球体部分）が分かれることにより分裂します。その後、分裂期以外の時間に、神経幹細胞の核が、まるでエレベーターが動くかのように細胞内を上下に移動し、水際から遠ざかります。つまり、水際で誕生した新しい細胞の核は、すぐに水際から離れ、やがて 0.1 ミリ（100 ミクロン）ほど外側の頭蓋骨側（水際から見れば奥）の場所で DNA 複製（1 個の細胞が 2 個の細胞に分裂する上で必要な準備）を済ませてから、もと来た方向、すなわち、水際に戻って次の分裂を行います。

このように「細胞の誕生から分裂まで」のサイクルが「核の水際からの離れと水際への戻りという往復運動」とリンクして進むことは、産業界における生産ラインに似ています。それは、原料（DNA 複製を終えた親細胞の核）を工場（水際）へ運び入れ、生産品（2 つの子細胞の核）ができたなら工場から運び出す、という訳です。

また、神経幹細胞集団による「水際と、そこから 0.1 ミリ離れた場所を折り返し点とする往復型の実験ライン」は、「最前線は生産のためにのみ用い、仕込み・用意はそれ以外の場所で」という空間的分業を行なうという点で、長篠の戦いで武田の騎馬隊を破った織田・徳川連合軍の「3 列からなる鉄砲隊（最前線で砲火、火縄準備を奥で）」にも似ています。

こうした脳づくり戦略としての「脳細胞の実験サイクル」の成否は「生産ラインの動き」が握っています。勝利を得た織田・徳川連合軍の鉄砲兵は、さぞや円滑に列と列の場所交代を果たしたことでしょう。もし、脳づくり現場で水際に小さな渋滞が生じると、次第に材料の運び入れ、製品の運び出しのトラブルが発生し、悪化していきます。地下鉄車両の出入り口付近に障害物があると、乗降したい客が目的を果たすことができなくなるのと同様に、神経幹細胞集団でも、大渋滞は組織の秩序を大きく乱します。その危険を避けるには、水際（産地）からの核の離れが円滑であることが重要です。当研究室では、2013 年 10 月と 2018 年 4 月、水際からすばやく核が動き出すための

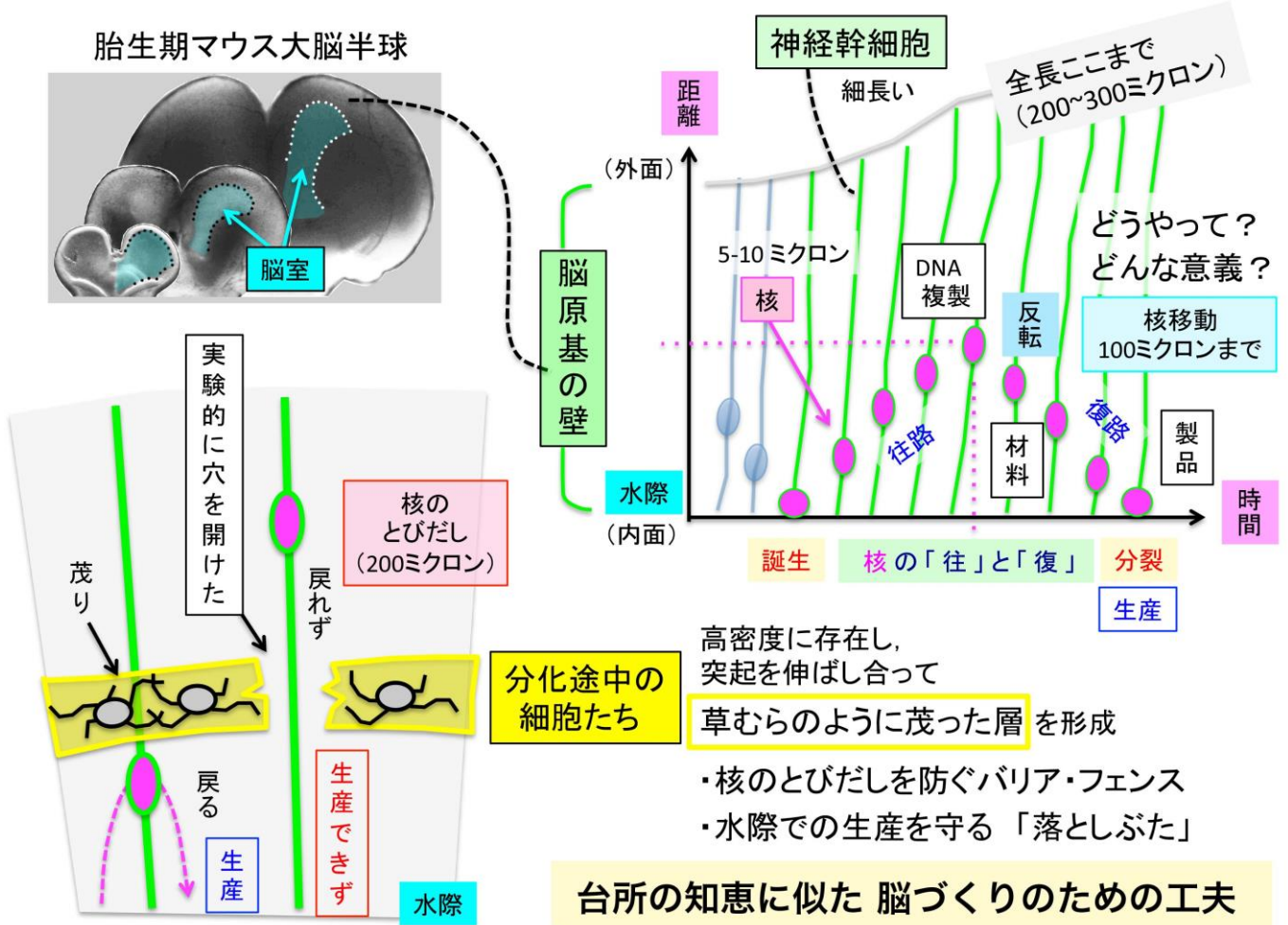
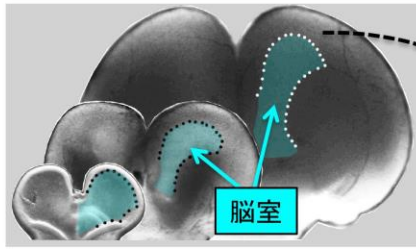
工夫を発見し、報告してきました。

では、核は水際（産地）から離れさえしたら大丈夫なのでしょうか？いえ、離れたあと、10時間程度経ち、一定の距離（0.1 ミリ）を進めば、DNA 複製を終えて、きちんと水際まで戻って来ることが保証されなくてはなりません。人工衛星も、地球から送り出し宇宙で様々な観測データを得た後に地球へ帰還できなければ、研究成果をもたらすという本来の役目を果たすことができません。同様に、原料（DNA 合成）がいつまでたっても水際（本来の産地）に到着しなければ、納期を守った生産を果たすことはできないのです。

細長い神経幹細胞は、全長は 0.2~0.3 ミリあるにも関わらず、水際から 0.1 ミリの範囲内だけで核を往復させます。これは、新幹線の線路が東京から博多までつながっているのに、東京-名古屋の間だけで車両が往復するような状況です。なぜ 0.1 ミリを越えて核が進み続けることがないのかについては、これまでは分かっていませんでした。その理由として、これまで、研究者たちは、神経幹細胞は自身が時間（10 時間）または距離（0.1 ミリ）を測って、核の折り返し（水際方向への反転）を果たしていることを想像していました。今回、本研究チームは、独自に、これまで予想されたことがなかった全く新しい仕組みとして、「他力（たりき）」を発想しました。すなわち、折り返し（0.1 ミリでの反転）を助けるような何らかのバリア構造があるのではないかと考え、その可能性を実験的に問うことにしました。

もし、バリア構造が本当にあるならば、それを人為的に壊した場合に、まるで、アメフトのディフェンスラインにできた隙間をかいくぐってオフェンス選手が突破するかのような、神経幹細胞の核の飛び出し（0.1 ミリを超える）が見られるのではないかと想像しました。もし、そのような結果が得られたら、「10 時間、0.1 ミリでの反転」は外からの力によって手助けされていると言えることとなります。そして、もし、想定どおりに「異常な（0.1 ミリを超える）飛び出し」を引き起こすことができれば、同時に、世界で初めて本来の「0.1 ミリでの反転」の意義を問うこともできるはずで

胎生期マウス大脳半球



2. 研究成果

本研究は、バリア・フェンスの候補として、分化しつつある細胞たちが密に集まっている薄い層に注目しました。この分化途中細胞の層が、水際から0.1ミリ程度のところにあることは以前から知られていましたが、そのメカニカルな意義は全く調べられたことがありませんでした。本研究チームの観察から、この層が、たくさんの細胞突起が、まるで木々の枝葉や雑草の繁りのように密に重なり合って、神経幹細胞の核の大きさ(0.005~0.01ミリ)よりも目の小さいフィルター、すなわち、神経幹細胞の核を通さないバリアとして編まれていそうだと予想でき、フェンスと見なすのにふさわしいと考えました。

そこで、バリアとなっていることが想定され、分化しつつある細胞たちに対して、①自己消滅させる(毒素をつくらせる遺伝子を人為的に入れる)実験、②縮こまらせる(手足をのびのびと張り巡らせて茂みをつくるという本来の暮らしをしにくくする)ように仕向ける遺伝子を人為的に入れる実験の2つを行ったところ、どちらの場合も、本来の「密に繁ったフィルター風の層」を壊す(ドリルで穴を開けたようにスカスカにする)または、ユルユルにする(細目ザルを粗目ザルに変えたように)ことに成功しました。

この結果、本研究グループが想定したように、神経幹細胞の核の飛び出し(水際からの距離で0.1ミリを超える)が見られました。また、この「異常な飛び出し」は神経幹細胞の数を本来よりも増やす(一定スペース内での核の密度、ひいては圧を高める)措置を加えることで、さらに高頻度に

発生しました。オフenseの押す力を増す実験をしたら、緩んだディフェンスのスクラムをさらに大きく越えて進んだという訳です。

また、遠くまで（水際から 0.2 ミリ：本来よりも 2 倍の距離まで）行き過ぎてしまった核は、本来の「10 時間で水際方向へ折り返す」という核の反転およびそれに引き続いて本来実施されるべき「水際での分裂（子細胞づくり）」を、3 日程度待っても行なうことができませんでした。

次に、「行き過ぎて、戻って来られなくなってしまった核」の DNA 複製の様子を調べてみると、DNA 複製がとても遅れたり、途中で断念してしまっているということが分かりました。このような原材料段階のトラブルを抱えたままでは、とても分裂（子細胞の生産）という本来の業務を果たすことはできません。

このように、うっかりすると核を外へ飛び出させてしまいかねないほどの外向きの力を発揮する神経幹細胞の集団に対して、分化途上細胞の集団が物理的なフェンスとして働き、神経幹細胞の本来の働き（水際での細胞づくり）を支えていることが分かりました。

3. 今後の展開

本研究は、マウスを用いて「0.1 ミリでの反転」の仕組み（外的フェンスの貢献）と意義（生産ラインの安全）を明らかにしましたが、実は、ヒトでは神経幹細胞の核の反復可能範囲が 0.2 ミリである（マウスの 2 倍遠くまで水際から離れても、ちゃんと水際に戻ってくる）と考えられています。鉄砲隊に例えると、マウスは入れ替わり体制の 10 列程度の構成ですが、ヒトでは 20 列です。マウスで「戻って来られない、DNA 複製にトラブル」という大問題を生じさせると分かった「0.1 ミリ超え」が、ヒトでは生理的に当たり前の現象として行なわれている訳です。今回、見出された 0.1 ミリというマウスでの限界の理由、また、ヒトでは 0.2 ミリまで大丈夫な理由、これらのいずれもが、まだ明らかではありませんが、例えば、細長い神経幹細胞の中を通過して物質を遠くまで届ける仕組み（細胞内の物流）において、マウスとヒトでは違いがあるのではないかと想定されます。本研究の延長線上で、そうした謎についての理解が進めば、きっと私たちの巨大な脳が、どんな「ヒトならでは」の新しい方法を通じて生み出されたのか、詳しく分かるようになるでしょう。このように、本研究を契機に、脳の進化を新しい切り口で研究することができるようになります。

ヒト社会の都市圏には、都市独自の人、車、物資などの動きや流れがあります。そうした動きや流れの活発さが都市の機能を支えています。哺乳類の脳の形成過程でも、細胞たちが力学的な協調・共同作業を通じて、高密度化した細胞社会のために最適化された動きや流れをみ出しているようです。本研究が見出したような効率性や安全上の工夫は、現在および未来のメガシティにおける都市工学、交通工学など、ヒトの暮らしを豊かにする方策のヒントになる（生物模倣の一例となる）とも考えられます。

4. 謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業新学術領域研究（課題番号 22111006）、日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究（A）（課題番号 16H02457）、若手研究（課題番号 18K14837）および三菱財団自然科学研究助成（課題番号 29147）の助成を受けたものです。

5. 用語説明

※1) 神経幹細胞：脳のさまざまな細胞（オトナの脳で活躍するニューロンやグリア細胞など）を生み出す親細胞・母細胞。胎児の脳に豊富。

6. 論文情報

雑誌名：Development (英国時間6月26日付電子版)

論文タイトル："Differentiating cells mechanically limit progenitor cells' interkinetic nuclear migration to secure apical cytotogenesis"

著者：Yuto Watanabe, Takumi Kawaue, Takaki Miyata

DOI：10.1242/dev.162883

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Development_20180627en.pdf