

タイトル

大脳皮質原基において細胞突起のよじれに依存したバネ様機構が細胞移動を助ける

要旨

「力」・「機械的作用」が脳の形成に貢献するか否か、もしイエスならばいかにしてなのか、国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科（濱口道成研究科長）は、胎生中期のマウス大脳皮質原基をモデル系としてこの問題に取り組み、娘細胞の保有する突起が「よじれ+引っ張り」から解放されることで「バネ」のように働き、速やかな核・細胞質移動、すなわち効率的な脳の「建築」に貢献することを見いだしました。これは細胞生物学教室の宮田卓樹教授と理化学研究所脳科学総合研究センターの小川正晴チームリーダーの共同研究成果です。本研究成果はカレントバイオロジー誌（2007年1月23日発行）に掲載されます。

発生期の大脳原基では、「細胞づくり」と「立体的な組み立て」を同時進行させることが求められます。もしそれがうまく達成できなければ、ヒトの小児疾患に見られるような脳構築障害をきたすことになってしまいます。この重大な課題を巧みにこなしているはずの細胞たちの営みに潜む原理・知恵を理解するためには、三次元組織のなかでの個々の細胞の形態と挙動をつぶさに観察する必要があります。宮田らは、発生期マウス脳のスライスに対して散発的な蛍光標識を施した上で培養する手法を用いてきました。そして、以前の研究で、ニューロン産生に預かる「前駆細胞（母細胞）」は脳壁の内面（脳室面）と外面（脳膜面）を結ぶ細くて（直径 1/500 ミリ）長い（0.2~0.3 ミリ）双極型をしていることを明らかにしました。

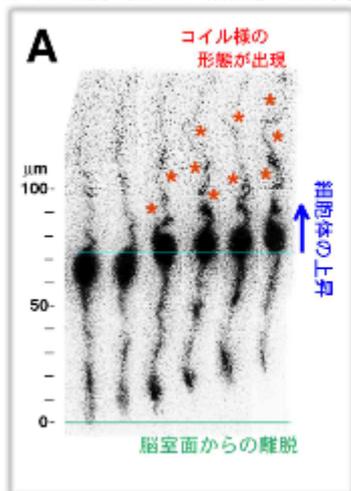
前駆細胞は、脳の壁にびっしりとまるで「えのき茸」のようにひしめいており、細胞周期進行に随伴する核移動ののち脳室面で分裂して娘細胞を生み出しますが、この分裂の際に、脳膜側の突起が娘細胞片方に丸ごと相続されるので、「突起相続娘細胞」は生まれながらにして双極型です。双極型娘細胞は、非双極型（突起非相続）娘細胞に比べて脳室面からの移動開始が速やかであることから、宮田らは、双極型娘細胞の脳膜側突起が核・細胞体移動に役立つと考えてきましたが、その具体的な理由は不明でした。相続突起依存的な細胞移動のしくみを深く理解したいとの目的のもと、娘細胞の形態変化をさらに詳しく調べたところ、脳室側の突起が脳室面から抜かれるに従って細胞体が挙上されること、そして脳膜側突起にコイル状形態（あるいはヘアピンループ状構造）が現れることに気づきました（図 A）。このようなスライス培養下の観察結果と、シリコンチューブ、プラスチックフィルム、ゴムひもなどを利用した肉眼的シミュレーションを行った結果とに基づき、宮田らは、「脳膜側突起があらかじめよじれかつ引っ張

られている」・「脳室面との結合解消による引っ張りからの解放の際に、よじれに依存したバネ様の作用が娘細胞の細胞体を挙上させる」とのモデルを考えました(図B)。

そこで脳原基スライスに対して微小キャピラリーによる突起切断実験(図C)を行いました。もし双極型細胞の脳膜側突起が予想通りによじれかつ引っ張られているのなら、切断された脳膜側突起はコイル状の形態をとるはずですが、実験は、確かにそうした形態変化をもたらしました。双極型細胞の脳室側突起を切断した際にも同様のコイル様形態が出現し、その場合、細胞体挙上が観察されました。突起が本当によじれていることを高解像度の顕微鏡観察(図D)によって確かめました。さらに、各々の細胞骨格成分に対する個別の阻害実験を通じて、中間系フィラメントがよじれ形成に強く貢献していること、すなわち、双極型細胞の体内で中間系フィラメントが微小管、アクチンフィラメントという他の細胞骨格繊維と「建材」としての役割分担をしていることが分かりました。

このように、本研究では、脳原基の「構造力学」をはじめて具体的に示すことができ、かつ、従来予想されなかった細胞移動機構を知ることができました。三次元的な脳の「組み立て」の過程にはまだまだ未知のからくりが潜んでいるはずですが、それを解き明かすためには、引き続き細胞の振る舞いを注視する取り組みが求められます。そうした努力こそが、将来の脳形成障害の病態解明や治療のため、そして再生医療的取り組みに至るための基盤として大切です。

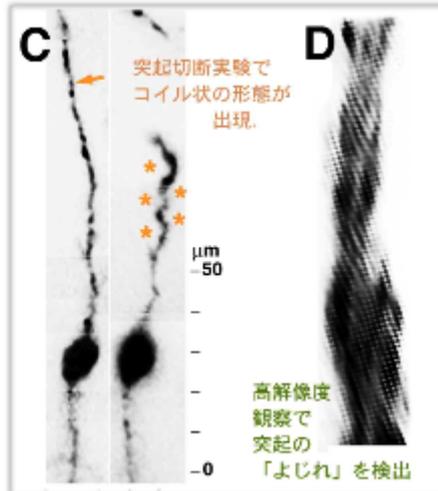
スライス培養で捉えた「娘細胞の旅立ち」



新しい移動機構のモデル



仮説を支持する結果



問い合わせ先

名古屋大学大学院医学系研究科細胞生物学教室

電話：052-744-2028; Fax：052-744-2041

e-mail：tmiyata@med.nagoya-u.ac.jp

宮田卓樹（みやたたかき）教授

広報担当

名古屋大学医学部・医学系研究科総務課総務企画掛

電話：052-744-2774; Fax：052-744-2785

e-mail：iga-soukika@post.jimu.nagoya-u.ac.jp