

平成 30 年 4 月 23 日

## 脳づくりを効率的に進めるための巧みな戦略の解明 ～細胞同士の助け合いが、動くためのちからを 「親」から「子」へ受け渡す～

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・門松 健治)細胞生物学の篠田 友靖(しのだ ともやす)助教、宮田 卓樹(みやた たかき)教授らの研究グループは、脳づくりを効率的に進めるために存在する細胞同士の巧みな力の受け渡しのメカニズムが存在することを発見し、その成果を報告しました。

私たちの脳は、胎生期に神経系前駆細胞<sup>\*1</sup>が細胞分裂を繰り返して産み出した細胞が秩序立って積み上がることで造りあげられます。神経系前駆細胞は、造られつつある脳の内側(脳室側)から表面(脳膜側)までまたがる細長い形状を持ち、限られた空間に身を寄せ合うようにして、次々と娘細胞を産み出して脳を大きくしていきます。脳の一番内側で、母細胞の細胞分裂によって生まれた娘細胞は速やかにその場から脳の表面側へ移動するため、後に続く母細胞の到着や細胞分裂を妨げません。このように、脳には細胞産生の効率化と、産まれた細胞を一定方向へ送り出すという、いわば適正な「生産」と「物流」を産み出す機構が備わっていますが、その実体と原理はほとんど不明でした。本研究グループは細胞同士が押し合う際に生じる力に着目し、①母細胞が脳の内側に接近し球状に膨らむことで、周囲の細胞を変形させる、②母細胞から生まれた娘細胞は、周囲の細胞が元の形に戻ろうとする力を受けとり、その力を利用してその場から離れるという、いわば細胞同士の助け合いともいえる効率的な力の受け渡し機構が存在することを明らかにしました。また「押したら変形し、元に戻ろうとする」という細胞の性質、つまり、弾性を利用した力の受け渡しが、脳内で効率の良い「生産」と「物流」作り出し、脳を正しい形に作り上げることがわかりました。

本研究成果は、米国科学誌「PLOS Biology」で公開されました。(日本時間 4 月 21 日付の電子版)

# 脳づくりを効率的に進めるための巧みな戦略の解明 ～細胞同士の助け合いが、動くためのちからを 「親」から「子」へ受け渡す～

## ポイント

○脳の細胞を産み出す神経系前駆細胞が細胞体を動かすための、全く新しいメカニズムを発見しました。

○脳室面隣接域で母細胞が細胞分裂するとき、周囲の細胞を押しつけ、変形させます。そして、押しつけられた細胞たちが元の形に戻ろうとする力を娘細胞が受け取り、自身を脳の外側に動かします。つまり「押したら変形し、元に戻ろうとする」という細胞の性質（弾性）を利用する、とても合理的な仕組みが存在することが明らかになりました。

○この弾性を利用した力の受け渡しが、神経系前駆細胞の動く方向に規則性を作り出し、途切れることのない細胞の産生と秩序を持った細胞の積み上がりをつくり出します。このおかげで正しい形に脳がつくられることがわかりました。

## 1. 背景

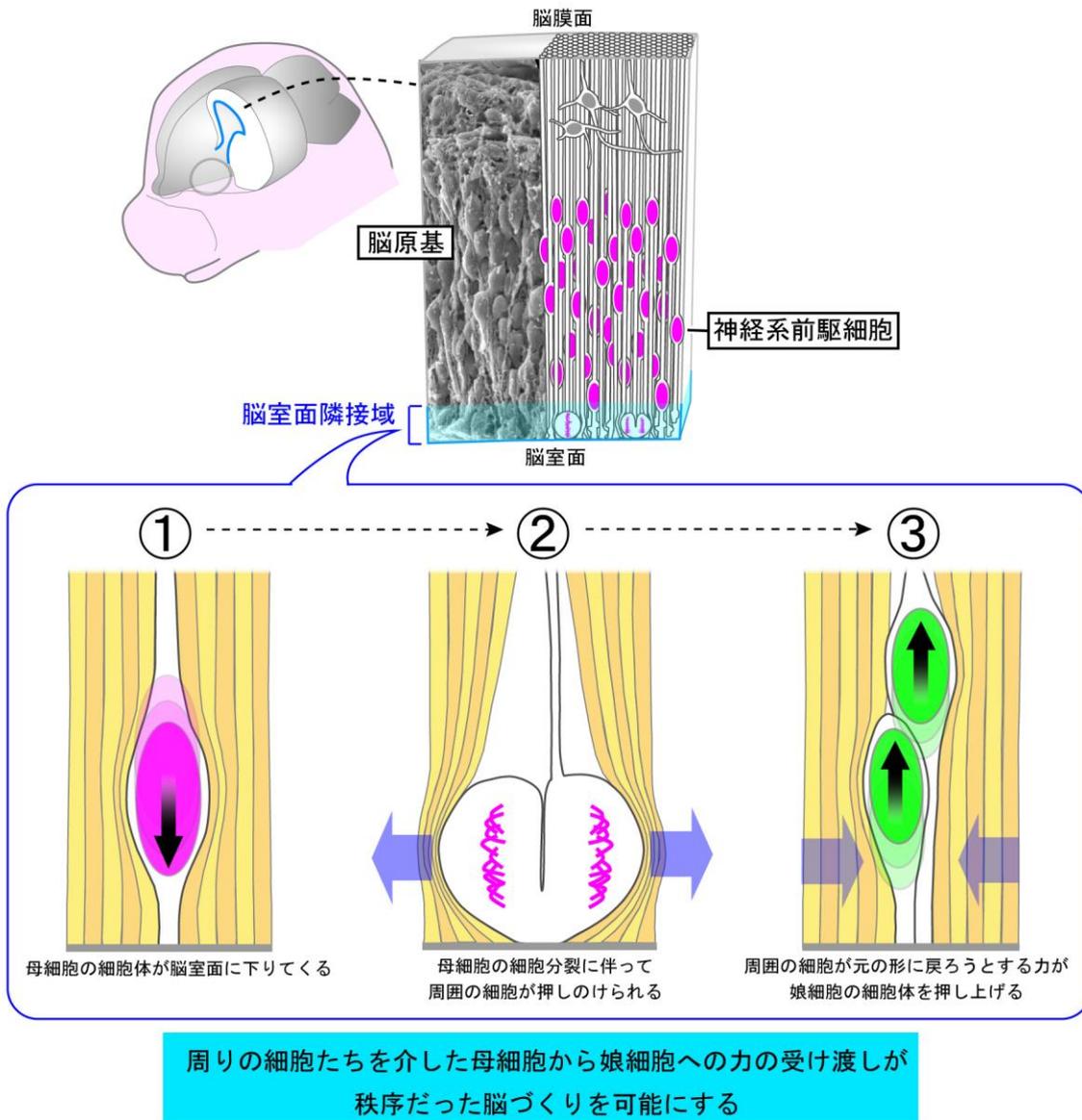
脳は、神経系前駆細胞が細胞分裂を繰り返して産み出した細胞が規則正しく積み上がることにより造られます。神経系前駆細胞は脳の内側（脳室側）から表面（脳膜側）までまたがる細長い形状を持ち、限られた空間に身を寄せ合うようにして、次々と娘細胞を産み出して脳を大きくしていきます。脳の一番内側で母細胞の細胞分裂によって生まれた娘細胞は、速やかにその場から脳の表面側へ移動するため、後に続く母細胞の到着・細胞分裂を妨げません。つまり、脳には細胞産生の効率化と、産まれた細胞を一定方向への送り出しという、いわば「生産」と「物流」を産み出す機構が備わっていることとなります。しかしながら、その実体と原理はほとんど不明でした。

## 2. 研究成果

本研究グループは、神経系前駆細胞が隙間無く脳壁を埋め尽くしていることに注目し、そこに働く力を調べました。その結果、脳室面隣接域は「押したら変形し、元に戻ろうとする」とする性質、すなわち弾性を有し、そこに存在する細胞（母細胞・娘細胞）は側方から押される方向に力を受けていることが明らかになりました。また、母細胞が自身の細胞骨格<sup>※2</sup>を制御することによって、周りの神経系前駆細胞たちを押しつけて弾性変形させ、これが「側方から押される力」の原因となることがわかりました。数理シミュレーションを行った結果、この「側方から押される力」は脳室面隣接域で産まれた娘細胞を、脳の表面側に持ち上げるように働く可能性が示されました。実験的に「側方から押される力」を取り除いたり、逆に、強くしたところ、娘細胞の立ち去りの速度が変化したことから、①母細胞が周囲の細胞を弾性変形させる、②周囲の細胞が元の形状に戻ろうとする力（復元力）を受けとって娘細胞が立ち去るという、いわば細胞同士の助け合いによる力の受け渡しという巧みかつ、合理的な機構が脳に備わっていることが明らかになりました。数理シミュレーション下で、この力の受け渡しが起きないようにしてみると、娘細胞の立ち去りが止まって脳室面隣接域が細胞だらけで大混雑し、正常な脳づくりが起きなくなりました。

本研究は、弾性を巧みに利用した細胞間の力の受け渡しが、①脳室面近傍域での細胞産生の効率化と、②産まれた細胞を一方向へ送り出すという適切な「生産」と「物流」を作り出し、これが脳を正しい形に作り上げるということを明らかにしました。これは製品の生産効率の上昇、そして、

造られた製品に対する物流効率の適正化が、結果として、より良い経済効果を生み出すことと良く似ており、この「生産ロジスティックスの効率化」こそが、脳づくりの鍵であることを示しています。



### 3. 今後の展開

本研究を通して、弾性という単純な物性が神経系前駆細胞に存在し、これを細胞自身が巧みに利用することで、脳内に「生産」と「物流」の効率化・秩序化を生み出していることが明らかになりました。本研究で用いたマウスに比べると、ヒトの脳ははるかにたくさんの細胞から成り立つ巨大で複雑な器官ですが、同様に再現性よく正しい形につくられます。もしかすると、ヒトの脳では更なる細胞の「生産」と「物流」の効率化が達成されており、思ったよりも少ないエネルギーと手間で脳づくりが行われているのかもしれませんが。このように、本研究成果は脳の急激な進化を解き明かす上で、効率化という新たな視点をもたらすことが期待されます。また、細胞の「生産」と「物流」の効率化をさらに深く調べることで、実社会での「生産」「物流」の効率化を進める新たな知見が得られるかもしれません。さらに、脳がどうやって効率的に造られていくかを知ることは、未だに未知の部分が多い脳の先天性異常を理解し、その原因を探ることに結びつきます。

オルガノイド（3次元的に試験管内で造られる臓器）の形成過程では、細胞集団が自立的に秩序立った積み重なりを産み出すこと（自己組織化と呼ばれます）が知られています。ところが、なぜそのようなことが上手く生じるのかは、実は不明な点が多いのです。本研究成果である弾性を巧みに用いた細胞同士での力の受け渡しという原理が、細胞集団に「生産」と「物流」の秩序を与えて、脳にとどまらず、幅広い組織・器官がつくられる過程で重要な役割を果たしている可能性も考えられます。

#### 4. 謝辞

本研究は、文部科学省科研費新学術領域研究（課題番号 22111006）、日本学術振興会科研費基盤研究(A)(課題番号 16H02457)、若手研究(B)（課題番号 15K18953）、基盤研究(C)(課題番号 17K08489)、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. 神経系前駆細胞：発生中の脳において、神経細胞やグリア細胞を産み出す幹細胞
2. 細胞骨格：細胞質内に存在し、細胞の形態を維持し、また細胞内外の運動に必要な物理的力を発生させる繊維状の構造

#### 6. 発表雑誌

雑誌名:PLOS Biology (日本時間 2018 年 4 月 21 日付け電子版)

論文名:" Elasticity-based boosting of neuroepithelial nucleokinesis via indirect energy transfer from mother to daughter. "

著者:Tomoyasu Shinoda, Arata Nagasaka, Yasuhiro Inoue, Ryo Higuchi, Yoshiaki Minami, Kagayaki Kato, Makoto Suzuki, Takefumi Kondo, Takumi Kawaue, Kanako Saito, Naoto Ueno, Yugo Fukazawa, Masaharu Nagayama, Takashi Miura, Taiji Adachi, Takaki Miyata

DOI : 10.1371/journal.pbio.2004426

**English ver.**

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/PLOS\\_B\\_20180423en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/PLOS_B_20180423en.pdf)