

単純な一層のシートから いかにして脳の各領域はできるのか ニューロン産出の仕組みを見て 脳の“形づくり”の謎に迫る

非常に精緻で複雑な形を持つ脳は、
どうやって各領域の形や構造をつくっているのか。
進化の謎にも迫る
その神秘的でダイナミックなメカニズムを
嶋村健児教授は解き明かそうとしています。

研究に個性を。
見て感じたことの原因。

教授
嶋村健児 しまむら けんじ
simamura@kumamoto-u.ac.jp

Profile
1965年生まれ、兵庫県出身。
京都大学理学部卒業。同大学院理学研究科修士課程、
博士後期課程修了。理学博士。
1994年、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF)
医学部神経科学研究員。
1997年から東京大学大学院医学系研究科神経生物学講座講師。
2002-2008年、熊本大学発生医学研究センター教授。
2009年、熊本大学発生医学研究所教授。

References
●Hatakeyama, J. and Shimamura, K. The pace of neurogenesis is regulated by the transient retention of the apical endfeet of differentiating cells. *Cereb. Cortex*, bhy252, 2018.
●Hatakeyama, J., Sato, H., and Shimamura, K. Developing guinea pig brain as a model for cortical folding. *Dev. Growth Differ.* 59, 286-301, 2017.
●Hatakeyama, J., Wakamatsu, Y., Nagafuchi, A., Kageyama, R., Shigemoto, R., and Shimamura, K. Cadherin-based adhesions in the apical endfeet are required for active Notch signaling to control neurogenesis in vertebrates. *Development* 141, 1671-1682, 2014.
●Sato, H., Fukutani, Y., Yamamoto, Y., Tanaka, E., Takemoto, M., Shimamura, K., and Yamamoto, N. Thalamus-derived molecules promote survival and dendritic growth of developing cortical neurons. *J. Neurosci.* 32, 15388-15402, 2012.
●Kobayashi, D., Kobayashi, M., Matsumoto, K., Ogura, T., Nakafuku, M., and Shimamura, K. Early subdivision in the neural plate define distinct competence for inductive signals. *Development* 129, 83-93, 2002.

発生初期に将来の脳の地図が描かれる

脳科学者と言えば、記憶や行動にかかわる脳の機能を解析する研究を思い浮かべますが、「私たちの興味の対象は、その機能の前提となる脳の形と構造の成り立ちを明らかにすることです。脳の機能のほとんどは神経細胞(ニューロン)によって担われています。もともとは、均等な神経幹細胞の一層のシートである神経上皮から、場所によって働きや役割が違い、ニューロンの“詰め方”が違う脳の各領域がどのようにできるのか。神経幹細胞が増殖し、分化する基本のしくみは同じなのに、なぜ場所によって違う外形や内部構造となるのか、その問いに答えるための研究を続けています」と、嶋村健児教授は語ります。

神経幹細胞のシートである神経上皮は、胚発生初期に現れる神経板を構成しており、そこには将来の脳の“地図”が描かれています。その地図に基づいて細胞の振る舞いが決まり、大脳や小脳などの脳の領域が形成されます。嶋村教授らはこれまで脳原基である神経板に地図が描かれる仕組みや、脳の各領域によって違うニューロンの個性や特徴を生み出す仕組みを明らかにしてきました。

神経幹細胞とニューロンの接触が分化調節の鍵

もとは同じものから、形も構造も違う脳の各領域をつくることのできるのはなぜなのか。それを解き明かす一つの切り口として、嶋村教授らが着目したのは、神経幹

細胞がどうやってニューロン産生をコントロールしているのか、ということです。「神経幹細胞は、幹細胞として増殖しながら、一部はニューロンに分化して移動し脳の各構造をつくります。ニューロンを産み出す頻度は発生段階によって違い、例えば大脳皮質では最初は遅く、その後早くなってまた遅くなります。どれくらいの頻度でニューロンを産み出すのか、そこには、親細胞である神経幹細胞と分化しつつあるニューロンとのコミュニケーションがかかわっています」と嶋村教授。これまでに、ニューロンが神経幹細胞と接触を保つことでニューロン産生をコントロールしていることを明らかにし、嶋村教授らは論文を発表しました。この発見をさらに展開し、ニューロン産出が多いときは神経幹細胞とニューロンの接触時間が短く、少ないときは接触時間が長い。さらに、接触時間を変化させると、ニューロン産生のペースが変化したことから、親細胞とニューロンの接触が、一定時間にどれだけのニューロンを産み出しているかをコントロールしていることを突きとめました。「発生の時期によって違うニューロン産生のペース調節のしくみはわかったので、次は、脳の場所によって異なるニューロン産生のスピードが、同様のしくみによってコントロールされているのではないかと、さらにそれが脳の内部構造の違いを創り出す要因となっているのではないかと考え、解析を進めています」。

ユニークな視点で脳のシワの謎にも迫る

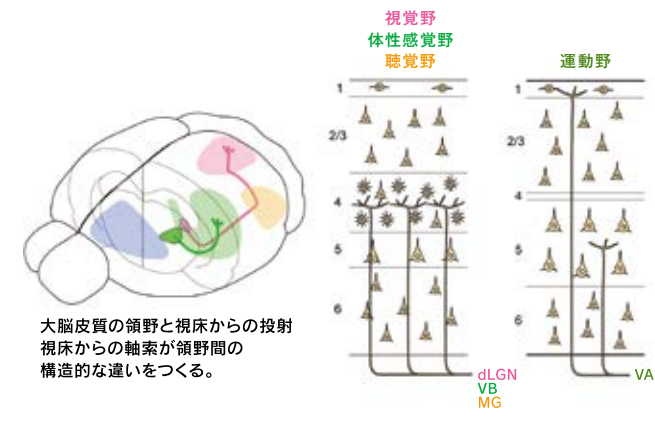
嶋村教授ら研究チームはさらに、哺乳類だけが進

化の過程で獲得した大脳新皮質形成の仕組みや、哺乳類の大脳の大きさの違いに着目して研究を行っています。「大脳新皮質をつくる基本的な仕組みは同じなのに、なぜ高等哺乳類は大きな脳をつくるのか。それにかかわる因子の手掛かりを得ていて、それが脳の拡大に寄与しているかどうかを調べています」。

そしてもう一つ、種による脳の違いに、脳のシワがあります。「マウスの脳にはシワがないのに、高等哺乳類にはたくさんあります。シワについてはいろいろな先行研究がありますが、私たちはあえて主流でないところに着目しています」と嶋村教授。現在の主流は、高等哺乳類に多く存在する新規の神経幹細胞の働きで、大脳新皮質の表面積が飛躍的に広がったためにシワが生じるという考えですが、嶋村教授らはユニークな視点からシワの謎を追う。大脳新皮質内を走行する神経線維が関係しているのではないかと考えて研究を行っています。

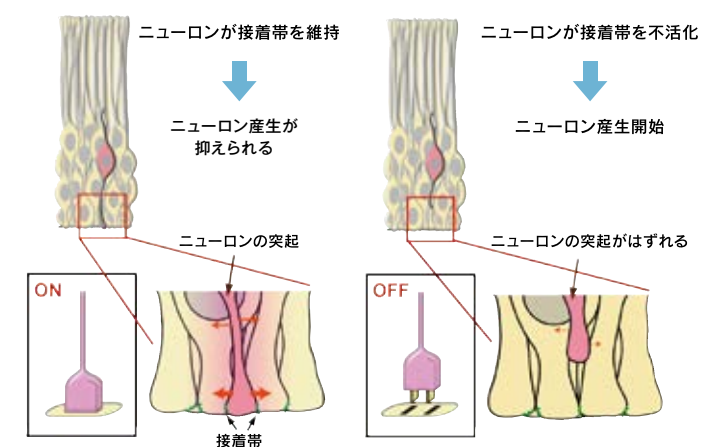
基礎研究の基本はやはり「興味」だと嶋村教授。「いろいろなことを知った上で、その中から一番興味があるものを選びたくてもいいんです。学術上意義のあることなら、どうも気になる、気になってしょうがない、でいい。自分が気になっていることを知りたい、わかりたい、そんな気持ちを追い求めてほしいんです。ただし、税金を使って研究をしているということは決して忘れてはいけません」。嶋村教授が脳発生の研究を数十年続けてきた根底には、「発生学の魅力とも言える“圧倒的な変化”があります。エンブリオ(胚)は、一日もたてばすごい変化をする。そんな生物の“形づくり”に興味がある人はぜひ、発生学の道に進んでほしいと思います」。

大脳皮質の領野構築と入力線維の役割

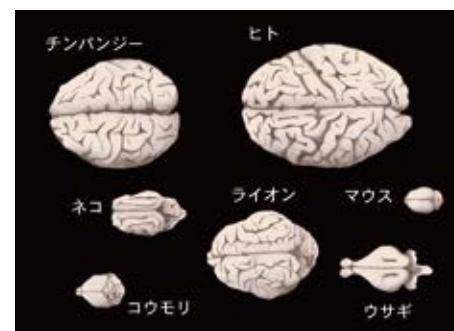


大脳皮質の領野と視床からの投射
視床からの軸索が領野間の構造的な違いをつくる。

ニューロンによる神経分化調節のしくみ



動物種によって脳の大きさも形も異なる



Teaching Staff



助教
島山 淳 はたけやま じゅん

最近、脳の領域や動物種による「違い」が形成される仕組み及び、霊長類の脳の発生機構の解明にも挑戦しています。どうしてヒトの脳は大きいのか?シワができるのか?ヒトが高度な知能を獲得した謎にも迫れるかもしれません。ニワトリ、マウス、モルモット、サルと幅広い動物種が対象です。一緒に謎解きしてくれる学生さんを募集中!