

神経細胞が伸びる力の 根源を極め、難病治療 の道を拓く

いながき なおゆき
稲垣 直之 教授
バイオサイエンス領域
神経システム生物学研究室

細胞移動の基本原則

日本医療研究開発機構の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) が2017年度にスタートしたプロジェクトで、全体のテーマは「メカノバイオロジーの機構の解明と、革新的な医療機器や医療技術の創出」。全国の生物学、医学、工学、物理学などの研究者がテーマを分担して参加する中で、稲垣教授のテーマは、まず「神経細胞と細胞外環境 (基質) との間で働く力に基づく細胞移動と神経回路形成の機構の解明」。神経細胞の突起と移動の足場になる細胞外環境の間で行われる力の感知と発生という現象について力学的な視点から研究する。

さらに、この力のメカニズムが関わる記憶や学習の能力のほか、破たんして使えなくなったときに生じるとみられる脳の発達障害、脳にできた腫瘍細胞の浸入 (浸潤) などの病態を解析する。

稲垣教授は「受精卵からわれわれの体ができるときは、まず細胞分裂をして、細胞が適切な場所に移動してから、さまざまな臓器の細胞に分化することはわかっていますが、途中の細胞移動に必要な力の発生のしくみについてはほとんど理解されていません。その基本原理を明らかにしたい」と抱負を語る。

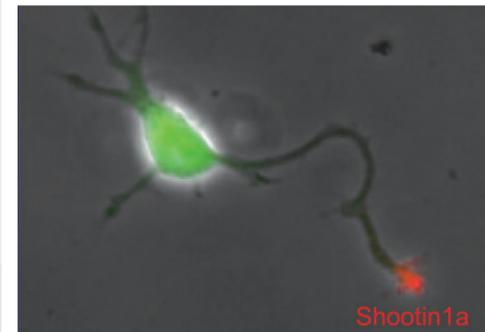
クラッチ役の分子を発見

神経細胞の伸長や方向転換に関わる力の研究については、ノーベル医学生理学賞を受賞し、神経科学の基礎を築いたサンティアゴ・ラモン・イ・カハール (1852年—1934年) がニワトリの胚の神経細胞の軸索の先端 (成長円錐) が手のひらのように広がっていることから、「化学的な信号を神経細胞の先端が検知して推進力を生み出している」と1890年に初めて予測した。メカノバイオロ

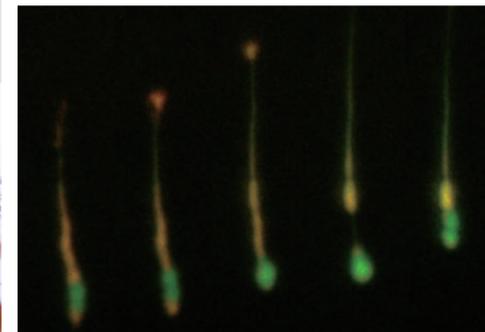
ジーの概念のさきがけである。

その後、軸索伸長については、神経細胞の軸索の先端にあり、収縮運動に関わるアクチン線維がエンジンのような働きをし、細胞膜にある接着分子が、路面をとらえるタイヤのような役割を果たすことが報告されたが、両者を結びつける「クラッチの役目をする分子」は不明だった。そこで稲垣教授は、2006年に「シューティン1」という軸索を伸ばすタンパク質を同定し、2013年と2018年にそれがクラッチ分子として働いた化学的な信号を軸索の伸長と方向転換のための推進力に変換することを世界で初めて報告。カハールの予測を証明することになった。

さらに、2018年には、神経細胞の突起の先端で「シューティン1b」という分子が濃縮されることで細胞移動のための推進力を生み出すことを突き止め、その仕組みを解明している。また、この分子をつくれぬマウスの実験では、神経回路網が形成されず奇形の脳ができており、クラッチのしくみの破綻と小児の神経難病との関連も示唆した。



▲軸索の伸長と方向転換のための力を生み出すクラッチ分子シューティン1 (赤色)。



▲神経細胞の先端で細胞移動のための力を生み出すシューティン1b (赤色)。上方向に移動する神経細胞をライブ撮影した。

NAIST内の融合連携が研究を進展

「私たちの研究の背景には、次世代融合領域研究推進プロジェクト (2010年度スタート) など、NAISTの領域間の垣根が低く互いにサポートしやすい恵まれた環境があります」と稲垣教授。研究当初は、情報科学研究科の計算生物学 (現在バイオサイエンス領域) と共同で力を計測するシステムを立ち上げるなど連携しやすい体制が功を奏した。今回のプロジェクトでも、生物学の稲垣教授を研究代表に、学内3分野の分子科学、数理学、計測工学の研究者が分野を横断して連携し、研究する。医学面については、国立病院機構大阪医療センターの金村米博部長が担当する。

こうした有機的な絆で結ばれた体制で取り組むプロジェクト研究により、成果は予想を越えて発展する可能性がある。稲垣教授は「神経細胞を材料にして得たメカノバイオロジーのしくみが、記憶・学習や免疫系の細胞移動、腫瘍の浸潤でも同じように働くかを解析しています。どこまで普遍性があるか、つきとめれば、悪性のがんや認知症などの治療について問題解決の道を拓くかもしれません」と期待している。

挑戦

開拓者たちの

知覚、記憶、思考などを司る脳の大脳皮質には約140億個の神経細胞がある。それぞれの細胞は、その細長い突起部分 (軸索など) を連結すべき他の神経細胞の方向に伸ばすことで、精緻な神経回路網を形成している。こうした神秘的な仕組みに関わる重要なタンパク質を発見し、作用を解明したバイオサイエンス領域の稲垣直之教授は、細胞が動くときに発生する力など物理的な刺激が、細胞などの構造、機能に果たす役割を調べる「メカノバイオロジー」という生物学の新しい分野の研究プロジェクトに取り組んでいる。基礎生物学だけでなく、治療医学に役立つ成果が期待される。

