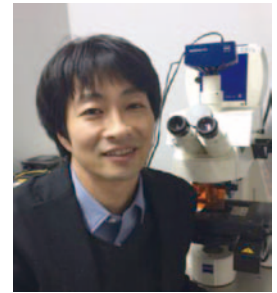


生物系

ゼブラフィッシュを使って神経の発達や機能を探る

大学院薬学研究院・教授 伊藤 素行



研究の背景

我々ヒトを含む多細胞生物では、個体の正常発達や恒常性の維持に、細胞間でのコミュニケーションが重要な役割をしていることがわかってきた。細胞間コミュニケーションは細胞から分泌される液性因子や細胞膜上のタンパク質によって介在され、近接する細胞へと情報が伝えられる。個体の形成や維持に関わる複雑で巧妙な仕組みの解明は、生物学問として重要である上、病気の原因や再生医療などの応用に向けた基礎的知見としても意義深い。中でもNotchタンパク質を介して伝えられる細胞情報伝達（Notchシグナル）経路は、細胞間コミュニケーションを担う重要な情報伝達経路の一つであり、線虫からヒトに至るまで進化上よく保存されている。これまでに、Notchシグナルが、神経細胞への増殖、分化、維持を調節する働きを担うことが知られているが、その詳細な仕組みについては不明な点も多く残されている。

研究の成果

私達は、熱帯魚であるゼブラフィッシュを細胞間コミュニケーションによる神経発達調節機構解明のためのモデル動物として活用した。ゼブラフィッシュは受精直後から体外で発生し、発生がはやく進行するため、発生過程の観察に適している。例えば、神経細胞は、受精後1日目には、神経突起を持つ細胞として形態的に認められるが、さらに遡れば、受精後11時間から、すでに神経細胞のもとができてい（図1）。このゼブラフィッシュ胚や培養細胞などを用いて、Notchシグナルが調節する神経発達過

程やそれら調節の仕組みを詳細に調べた。その結果、神経感覚器官の発生期細胞挙動や運命決定にNotchシグナルが重要な役割を果たしていること、リン酸化酵素NLKにより、Notchが抑制的に調節され、必要数の神経細胞を作り出す新しい調節機構があることなどを明らかにした。

今後の展望

私達が明らかにしたNotchシグナルによる神経発達調節機構は、ヒトでも共通に存在し、神経疾患・障害の治療など医療応用を目指す上での重要な基礎的知見となり得ると考えられる。一方で、脊椎動物で発達した神経細胞は、存在する場所や機能ごとに多種多様であり、まだまだ分からない事が多い。複雑な神経の成り立ちや機能調節の全容が解明されることが期待される。

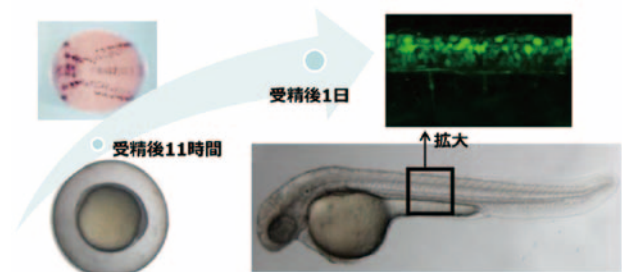


図1. ゼブラフィッシュの神経発達 受精後11時間から1日後。左図は、受精後11時間胚、上は神経前駆細胞を黒く可視化。下は生きた胚。右図は受精後、1日胚の神経細胞を可視化。緑色に光る細胞が神経細胞。

【支援を受けた科研費等】

- 平成21～23年度 基盤研究（B）「器官形成におけるNotchシグナルの機能とその分子基盤の統合解析」
- 平成24～26年度 基盤研究（B）「リガンド依存的なNotchシグナル活性化調節とその組織形成時の生理機能の解明」
- 平成22～25年度 挑戦的萌芽研究「in vivo 細胞イメージングモデル開発による集団細胞移動機構の解明」
- 平成25～26年度 新学術領域研究（公募）「翻訳後修飾によるNotchシグナル活性調節機構の解明」

【掲載された学術雑誌】

EMBO J. 2012; 31:1904, J Neurosci. 2011, 31:15522, Development. 2010, 137:2527, Nat. Cell Biol. 2010, 12:278