

解 説

大脳皮質ニューロンの移動と極性化における微小管の機能

榎原 明

中部大学生命健康科学部

1990年代以降、重篤な大脳皮質形成異常を示す滑脳症の原因遺伝子として同定された *LIS1* 遺伝子や *DCX* 遺伝子が微小管機能に関与することが明らかにされ、脳形成を支えるニューロンの移動において微小管細胞骨格が担う機能を解明するための研究が盛んに行われてきた。その結果、胎生期に脳組織内をニューロンが移動する際には、周囲にひしめく細胞を押し分けて核を前方へと転位させる必要があり、その破綻が脳奇形を引き起こす原因となっていることが判ってきた(文献 1)。これまでに、ニューロンが移動する際に、進行方向に向けて核を転位させるためには微小管モーター系、アクチン系により発生する駆動力が重要であるという一見相反する観察が多数報告されているが、実際には核転位の段階ごとに異なる駆動力発生系を切り替えて利用している可能性も考えられる。

微小管は細胞の形態形成・細胞内物質輸送制御の中核を成しており、発生期の脳において神経回路形成の基盤となる軸索・樹状突起といった神経突起の形成(ニューロン極性化)には微小管の機能が必須である。従来、ニューロン極性化メカニズムに関して、組織から解離し人為的な環境である二次元の培養皿上に保持されたニューロンを用いた遺伝子操作、薬理学的手法に基づく研究が盛んに行なわれてきた。しかし、海馬ニューロンの二次元平板培養系における極性化は複数の神経突起のなかから偶発的に選ばれた一本の突起が軸索へと機能的に分化する現象であるのに対し、発生期に神経回路が形作られる過程では三次元的な位置情報に基づき決められた方向に軸索と樹状突起が形成される(図 1)。例えば、胎生期の脳組織内でマウス大脳皮質ニューロンが極性化する際には、ニューロンが脳表層へと移動し配置される過程で樹状突起は脳の表層へと配向され、軸索は脳の深部に向けて形成される。つまり、脳内では何らかの位置情報が移動・極性化の方向を制御している

可能性が高い。ゆえに、組織内におけるニューロン移動・極性化の仕組みを正しく理解するためには、脳内でニューロンが移動しつつ極性化する際に必要な微小管の機能を実態に即した形で研究することが重要である。

これまでに、私たちは脳形成が三次元的に進行する胎生期マウス大脳皮質スライス培養下でニューロンが移動・極性化する際の中心体(微小管マイナス端)の細胞内配置と微小管プラス端動態の蛍光ライブ観察を行い、ニューロン移動と極性化における細胞質微小管の関与様式を明らかにしてきた(文献 2)。この研究では、(1)移動中のニューロンの中心体が優勢伸長突起に引き寄せられること、(2)形成されつつある軸索が優勢伸長突起である場合、中心体が軸索の根元に局在するが、移動しているニューロンの後方から軸索が形成される際には細胞前方の先導突起が優勢突起として振る舞うため、中心体は後方の軸索ではなく、前方の先導突起側に局在することを明確に示し(図 2)、ここ数年、当該分野において巻き起こっていた、中心体の局在が軸索形成部位の選択に関与するか否かという論争に終止符を打つことが出来た。

現在、ニューロン移動・極性化の制御における微小管機能のさらなる理解を目指して、微小管マイナス端において微小管重合の際の核として機能する微小管結合蛋白質ガンマチューブリン、ならびに微小管プラス端の伸長促進因子である XMAP215 を枯渇させたニューロンの表現型を調べている。これまでに、ニューロン特異的 *Tubg1* コンディショナルノックアウトと *Tubg2* ノックダウンを組み合わせて、ニューロン分化後にガンマチューブリン蛋白質を枯渇させたニューロンでは中間帯から皮質板への移動に異常が認められること、また、かろうじて皮質板に到達したニューロンでは、本来、脳表層に向けて形成されるはずの太い一次樹状突起がやせ細り、形状が不安定になっていることを明らかにしている。

一方、XMAP215 shRNA 発現により XMAP215 を枯渇させたニューロンでは EB3-EGFP で標識される微小管プラス端の伸長速度が低下しており、中間帯における細胞移動が著しく阻害されることが判明している。この際、多くの細胞において先導突起基部が極端にくびれた形態が観察され、先導突起内部への核移動に支障をきたしていた。これらの結果は細胞質微小管の密度と伸長速度を適切に調節することが脳組織内におけるニューロン移動と形態の制御に重要であることを示しており、今後、分子レベルでさらに詳細な解析を行うことで、その基盤となっている微小管機能の制御機構を解き明かしてゆきたいと考えている。

引用文献

1. Sakakibara, A., Ando, R., Sapir, T., and Tanaka, T. (2013). Microtubule dynamics in neuronal morphogenesis. *Open Biol.* 3, 130061
2. Sakakibara, A., Sato, T., Ando, R., Noguchi, N., Masaoka, M., and Miyata, T. (2014). Dynamics of Centrosome Translocation and Microtubule Organization in Neocortical Neurons during Distinct Modes of Polarization. *Cereb. Cortex* 24, 1301-1310

Title: Microtubule function in neuronal migration and polarization

Author(s): Akira Sakakibara

Address(es): College of Life and Health Sciences, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan

Keywords: Microtubules, Polarity, Neuron, Migration, Imaging

図1 組織の内外で観察されるニューロン極性化の様式と中心体の細胞内配置

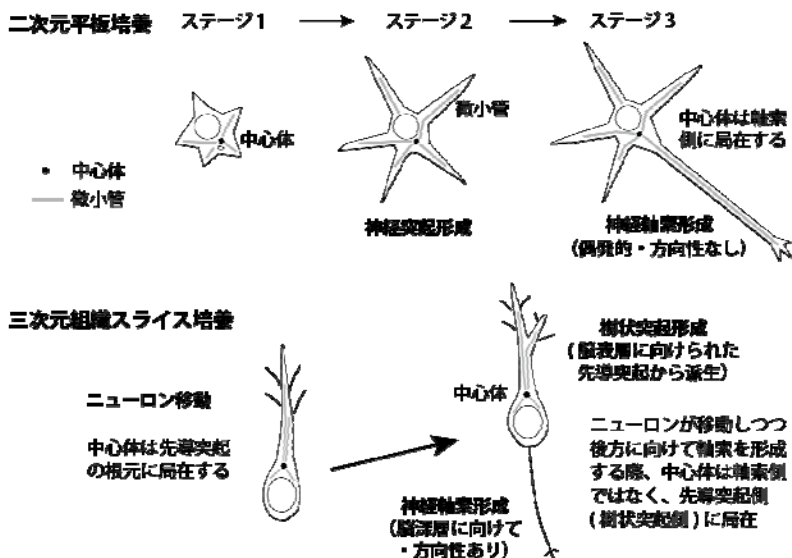


図2. 大脳皮質錐体ニューロンの示す軸索形成様式と中心体の細胞内配置

