

研究課題別評価

1. 研究課題名 : 昆虫の変態時に見られる神経回路網の再編成機構

2. 研究者氏名 : 粟崎 健

3. 研究の狙い :

神経回路網の一部は発生過程ならびに発生が完了した後も再編成されることが知られているが、その制御機構についてはほとんどわかっていない。神経回路網の再編成をおおまかに見ると、古い神経回路の消失と新しい神経回路の形成という2つの現象に分けることができる。そこで本研究では、変態期においてエクダイソンを受容することにより細胞自立的に神経回路が再編成することが知られている、ショウジョウバエの幼虫キノコ体神経回路に注目した。軸索分岐の消失(プルーニング)過程とそれを制御する機構を明らかにすることで、神経回路網の再編成機構の一端を明らかにすることを目指した。

4. 研究結果 :

幼虫キノコ体神経回路を構成する約 800 個の神経細胞のうち 1細胞のみをラベルして、蛹期における時間経過に伴う軸索分岐の形態の変化を解析した。その結果、蛹期に入ると、まず、軸索分岐上に形成されたバリコシティーと呼ばれるこぶ状の構造体の除去がはじまり、次いで軸索の局所的な変性が起こり、最終的に軸索分岐が断片化して消失していくことがわかった。この結果から、軸索分岐のプルーニングは軸索が退縮することにより引き起こされるのではなく、軸索変性により生じていることが明らかになった。また、軸索分岐プルーニングを軸索分岐全体に注目して、様々な細胞構造を可視化できるマーカーを用いて解析した結果、軸索分岐上に形成されたバリコシティーの除去はクラスター状に集団で同時に起こっていることがわかった。

キノコ体軸索分岐の周辺に存在するグリア細胞に注目して、その形態変化を調べた結果、3 齢幼虫後期ではキノコ体軸索分岐の外周を覆っていたグリア細胞の一部が、変態期に入ると軸索分岐内に浸潤し、貪食作用により軸索分岐の一部をクラスター状に分解・除去していることがわかった。グリア細胞において特異的にその細胞機能の一部を阻害すると、グリア細胞の軸索分岐内への浸潤ならびに、軸索分岐上バリコシティーの除去が抑制された。残された軸索の一部は成虫まで生き残った。

キノコ体神経細胞で特異的に優性抑制型エクダイソン受容体を発現させると、グリア細胞の浸潤が細胞非自立的に抑制された。以上の結果より、キノコ体軸索分岐のプルーニングは、(1)キノコ体細胞がエクダイソンを受容することにより、神経-グリア相互作用を介してグリアの浸潤を誘因し、(2)浸潤したグリア細胞が軸索分岐を貪食・分解することで完了することが示唆された。「グリア細胞の貪食作用を用いて軸索分岐を除去する」というシステムを取り入れることにより、変態期のキノコ体神経細胞は不要となった軸索分岐を迅速に除去し、速やかに新しい神経回路を形成することで神経回路の再編成を行っていると考えた。

5. 自己評価 :

不要な軸索分岐は、グリア細胞により貪食されることで積極的に取り除かれる」というシステム

を発見できたことが、3年間の研究の最大の成果である。こうした機構は今まで知られていなかったものであり、本研究により一つの新しい概念を提出することができたと考えている。ただし、当初の目的の一つに掲げていた、神経回路再編成を制御する遺伝的機構の解明については、これを果たすことができなかった。このことについては、今後の取り組むべき研究課題として残された。

6. 研究総括の見解：

研究目標のひとつである神経回路再編成の制御遺伝子を解明するまでには至らなかったが、研究期間を通じ終始意欲的に研究に取り組んだ。研究遂行に必要な情報の収集に努め助言等も積極的に生かし、ショウジョウバエの幼虫 - 成虫変態期を系として、幼虫キノコ体神経回路について、不要な軸索分岐がグリア細胞の貪食作用で除去されること発見すると共に、前述の今一つの目的を達成するための基礎を築いた。今後の研究の進展が十分期待できる。

7. 主な論文等：

1. Verkhusha, V. V., Otsuna, H., Awasaki, T., Oda, H., Tsukita, S., Ito, K. An enhanced mutant of red fluorescent protein DsRed for double labeling and developmental timer of neural fiber bundle formation J. Biological Chem. 276, 29621-29624 (2001)
2. Kurusu, M., Awasaki, T., Masuda-Nakagawa, L. M., Kawachi, H., Ito, K., Furukubo-Tokunaga, K. Embryonic and larval development of the Drosophila mushroom bodies: concentric layer subdivisions and the role of fasciclinIII in Development 129, 409-419 (2002)
3. Ito, K., Okada, R., Tanaka, N. K. & Awasaki, T. Cautionary observations on preparing and interpreting brain images using molecular biology-based staining techniques. Microsc Res. Tech. 62, 170-86 (2003).
4. Tanaka, N.K., Awasaki, T., Shimada, T. and Ito, K. Integration of chemosensory information in the second-order olfactory centers of Drosophila (投稿中)
5. Awasaki, T. & Ito, K. Phagocytotic action of glial cells is required for stereotyped axon pruning in Drosophila metamorphosis (投稿中)
6. 栗崎 健、浜 千尋 Rho ファミリーGTPase を介した軸索誘導 脳の科学 24, 739-745 (2002)