

研究課題別評価

1. 研究課題名 形態形成時の受容体による位置情報の提示機構

2. 研究者氏名 平本 正輝

3. 研究の狙い：

生物の形を作るには、発生過程において個々の細胞の位置や形態を決めるための道しるべが必要である。精密な神経回路も、道しるべ分子により形成される。しかしどの様な方法で、どの様に道しるべ分子を配置する事で精巧な神経回路を作るのかについてはまだ確立した概念すらない。

分泌型の分子は、「化学走性仮説」で提唱された様式で軸索誘導を行なうと考えられていた。しかし私は新たな軸索ガイダンスメカニズム (Capture/relocation system) を発見し、化学走性仮説は間違っており、このメカニズムが本質ではないかと考えた。そこで次の2点を調べる必要があると考えた。

1. Capture/relocation system は、私がたまたま注目していた軸索誘導でのみ使われているものであり、一般的でないものかもしれない。しかしこの解析はこれまでの分泌性道しるべ分子に注目した組織学的研究の中で最も精度が高いものであり、Capture/Relocation system は分泌性道しるべ分子の本当の作用メカニズムであり、化学走性仮説は間違っているとも考えられる。そこでこれまで知られている有名な現象との関係を明らかにし、その一般性を検討する。

2. もし、「化学走性仮説」が間違っており、分泌性道しるべ分子の濃度勾配が位置や場所を知らせるのでないならば、何がこれらを決めるのだろうか明らかにする。

4. 研究結果：

成果1：roundaboutの表現型の本当の原因を解明

ショウジョウバエや脊椎動物の正中線からは SLIT という反発性の分泌分子が分泌されている。神経線維は ROBO という受容体でこの分子を認識する。ショウジョウバエでは ROBO をコードする遺伝子の変異体は本来真っ直ぐのびる縦走神経が正中線へ引き寄せられたかの様に曲がる。この表現型は、SLIT が反発性の濃度勾配を形成して、縦走神経を正中線に近づかせない様にしていると解釈されてきた。しかし我々は、Capture/Relocation system に基づくネトリンと Frazzled の寄与を考慮に入れこの現象を解析したところ、このモデルは間違っており新しいメカニズムがある事が明らかになった。この発見はこれまで化学走性 (反発) 現象と考えられていた証拠を覆すだけでなく、ネトリンによる長距離作用が Capture/Relocation system を介する事の一般性を拡大するものである。

成果2：軸索内局在機構が細かな位置情報を提供する事を発見

中枢神経の縦走神経束は medio-lateral 方向にいくつかの領域に分かれている。Slit には ROBO 以外に、同じファミリーに属する ROBO-2, ROBO-3 という受容体があるが、縦走神経はこれらのうちのどの ROBO-n を発現するかで走行する領域が決まる。この現象も化学走性仮説で説明されており (図 3左)、Slit は正中線をピークとする濃度勾配を作り、ROBO-2,

ROBO-3 は Slit の反発性濃度勾配に対する感度が異なると考えられている。しかし次の事実が明らかになった。

1. 横行神経束の一部のセグメントにROBO-3が局在し、それと直行して走る縦走神経に作用し medio-lateralの位置を決めている。
2. さらに、ROBO-2を発現する軸索同士は誘引しあうが、ROBO-2とROBO-3を発現する軸索は反発しあう
3. 軸索は細胞自律的にコンパートメントを形成し、ROBO 分子を軸索の一部に配置する能力がある。

成果3： 反発性信号を伝える受容体 'Unc-5' がネトリンを脱局在させる事の発見

ネトリンの局在に異常を示す変異体の同定

ネトリンの受容体には Frazzled の他にも UNC-5 と呼ばれるものがあり、これはネトリンを反発性分子として認識する。今回 UNC-5 は細胞外ドメインの作用により、Frazzled によるネトリンの relocation 能力をキャンセルする性質を発見した。Capture/Relocation system の存在とこの事実は、分泌性分子は電波塔から出る電波の様に位置を知らせるのではなく、ダイナミックに位置を変えてめまぐるしく変化する軸索パターン形成に対応していると考えられる。この様にダイナミックな制御をするには、他にも様々な遺伝子が働いていると考えられたので、ネトリンの分布の制御に異常が起こる変異体を探す事により、その様な分子の探索を行なっている。これまで3つのカテゴリーに分類される6系統の候補を得た。(1.ネトリンが発現細胞以外の場所では検出されない:4系統 2. "1"に加え、ネトリン発現細胞内での分布に異常がある:1系統 3.ネトリンが本来局在しない場所に分布する:1系統)。今後原因遺伝子を同定する事により、そのメカニズムに迫る。

5.自己評価：

PRESTO をビッグプロジェクトと誤解し、頭の中にあった事全てを実行しようとしたが、さきかけ終了段階で中途半端になってしまった。今後は本質を見据えて、テーマを取捨選択し効率の良い研究を行なえる様にしたい。しかし、色々手を出したおかげで変異体を同定したり新たな現象を発見するなど、将来の研究の足がかりを多数得ることができた。

3年目からはテーマ1(成果1)に集中し、2004年1月に論文を投稿できる段階になった。この発見は軸索ガイダンスの研究者には驚かれる事が多かった為、データを追加してより完成度の高い論文にしあげる事に変更した。結果として当初の予定よりかなり遅くなってしまったが、その分完成度の高い論文になったと思う。さきかけ期間内に論文を発表する事ができなかったのは残念であるが、これを挽回する論文としたい。テーマ1の研究は、他の研究者に対する情報の発信という意味合いが強い。私が発見した Capture/relocation system は例外的なメカニズムと認識されているが、今回の論文で多くの研究者との繋がりを示す事になる。

6.研究総括の見解：

神経軸索誘導について、ガイダンスの仕組みが働いていることを見出し、分泌性の道しるべ分子によって精密な神経回路が形成されるという新規仮説を提唱している。非常に頭脳的に研究を展開し、豊富なデータを蓄積したので今後の発展に大きな期待がもてる。しかし、論文発表が稀少なので、得られたデータを着実に公表しつつ、目標に積極的に肉迫して欲しい。

7. 主な論文等：

出版物

1. パターニングにおける受容体の第二の機能, Capture/Relocation system と化学走性仮説, 細胞工学 2002 年 6 月 22 日 第 20 巻・第 7 号 P1030-P1039

口頭発表 招待講演

1. 2000.12.07 受容体による位置情報の提示機構 第 23 回 日本分子生物学会年会
2. 2001.01.09 位置情報の新たなしくみ (招待講演) 工業技術院神経学セミナー
3. 2001.07.02A new model on positional information : receptors as presenter of instructive ligands. 14th International Congress of Developmental Biology
4. 2001.12.4-10 :Amersham Bioscience & Science Prize for Young Scientists 2001 (受賞講演)