

研究最前線

脳室帯からの細胞移動と新規分子 FILIP の働きについて

福井医科大学第二解剖学講座

佐藤 真

複雑な構造をもつ脳であるが出来上がる基本的仕組みは意外に単純である。誤解をおそれず敢えて述べれば以下になるだろう。

個体発生の段階を遡れば、脳はもともと平板であり、発生が進むに従いその平板の両端が癒合して円柱状となり管(神経管)に姿を変える。管の内腔は脳室と呼ばれ、その脳室に面した神経管の部位(脳室帯)には、いわば神経系の細胞の産みの親となる神経幹細胞が存在する。この細胞は分裂し、再び幹細胞として働くが、その一部は分化し脳室帯をでて管の外に向かい移動し、神経突起を伸ばしいわゆる脳の構成細胞として働く。厳密に述べると、移動のときには、すでにかなり突起を伸ばしているのであるが、概要はざっとこうである。

そのあたりの仕組みは大腦皮質にて良く研究されている。図1にその様子を示すが、脳室帯(ventricular zone)にて神経幹細胞の細胞体がエレベーター運動をして分裂を繰り返し、あるときは分裂して生まれた二つの細胞がいずれも神経幹細胞となり、あるときは一方が神経幹細胞の性質を保ち、一方が分化した細胞となる。勿論、二つとも分化した細胞が生まれることも、特に脳形成の後期においては起こるものと考えられている。そして、分化した細胞は脳表面に向かい移動を開始する。

脳室帯は神経細胞が生まれる場であり、そこでは、細胞の分裂、分化さらには細胞運動が整然と組み合わせ、織りなされ脳が作られていく。この時期(すなわち、脳形成の中期)には、少なくとも大腦皮質の脳室帯には他のエリアからの入力はないので、脳室帯では自らが持つ遺伝子群が一連のカスケードを作り発現し、脳を作っていくと考えられる。それ故、脳室帯に発現する遺伝子を調べ、そのカスケードを追うことで、脳の出来上がる仕組みを分子レベルで理解しようとの考えが生まれる。

我々は、脳室帯での遺伝子の働きに着目し、数年前よりこの脳室帯に発現する遺伝子を同定、その機能を解析する仕事を行ってきた。最近、我々が新た

に同定し、FILIPと名付けた分子が、従来不明であった脳室帯からの細胞移動開始の調節に関わる可能性を示す知見を得たので、そのあらましを以下に記す。

FILIPは発生期の脳室帯(神経上皮層)と筋肉系に強い発現を示すことが特徴であり、予想されるアミノ酸配列には分泌型のシグナルシーケンス配列や細胞膜を貫通すると考えられる配列がみられず、細胞内にて働く因子と考えられた。そこでGFPとの融合遺伝子を作製し、GFPをマーカーとして細胞内での局在を検討した。

その結果を図2に示すが、同遺伝子を強制発現させた培養細胞では、FILIP分子のアクチンフィラメントとの共存像が観察された。アクチンフィラメントは細胞の形態や移動を担う基本構造として知られて

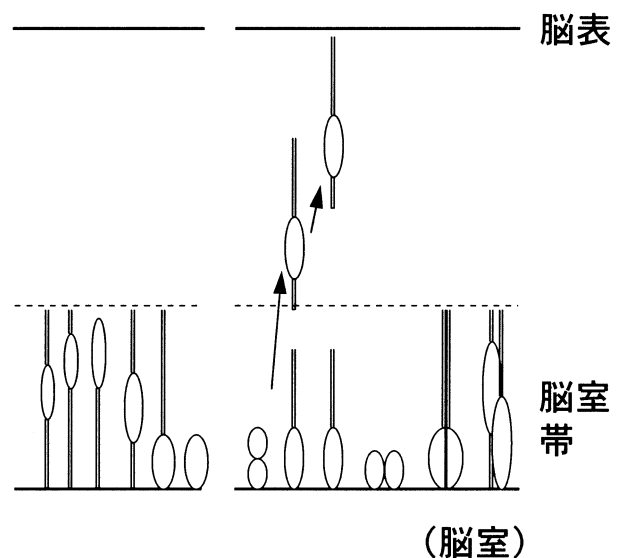


図1 大腦皮質において神経細胞が生まれる様子を模式的に示した。細胞体を楕円にて、また細胞体から伸びる突起を直線にて示している。脳室帯においては、神経幹細胞の細胞体が上下に動き(エレベーター運動:左図)2つに分裂するが、分裂後、分化した神経細胞は脳表面方向へ移動し、大腦皮質を作る(右図)。

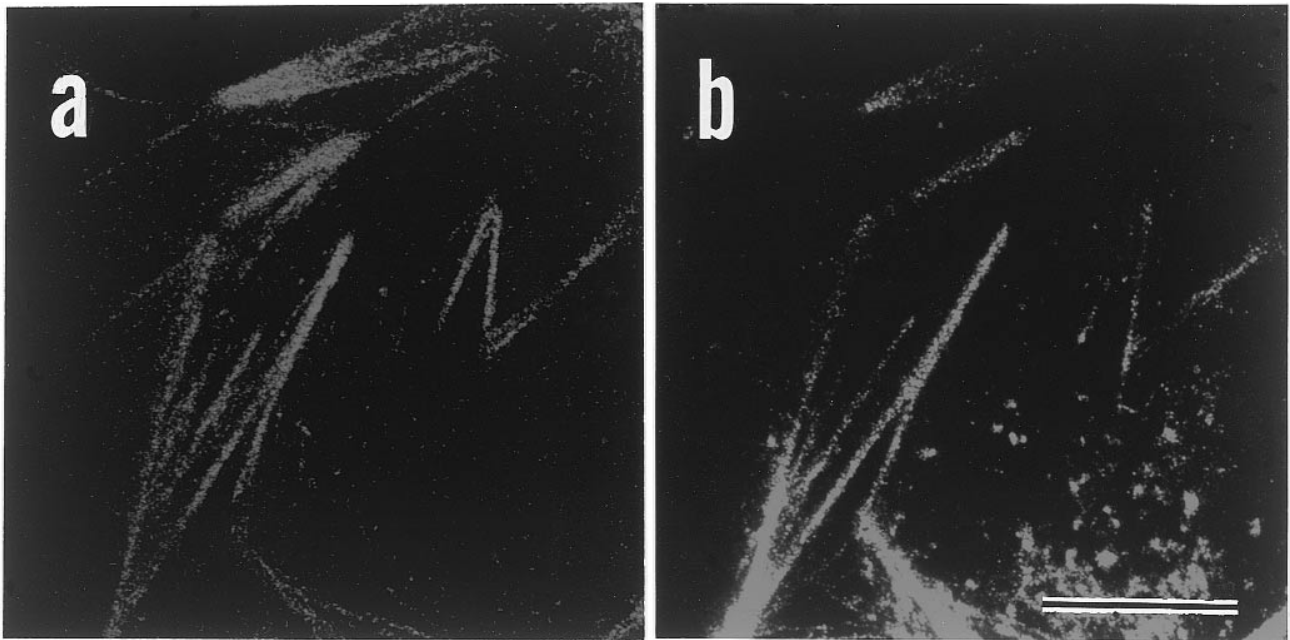


図2 FILIPはアクチンフィラメントと共存する。a: FILIPの遺伝子に標識分子として green fluorescence protein (GFP)の遺伝子を融合させ、COS細胞内にて発現させたもの。FILIPは細胞内にて繊維状の局在を示した。b: aと同じ細胞内部位を示す。アクチンフィラメントの局在をファロイジン染色にて示したもの。FILIPとアクチンフィラメントが共存する様子が観察される。スケールバー=10 μ m

いるが、FILIPを強制発現させた細胞においては、その細胞の移動度が著しく低下していた。その結果は、細胞移動を担う構造である葉状仮足 (lamellipodia) の形成率がFILIPの導入により低下することからも得られた。

アクチンフィラメントとの関連を担う分子メカニズムがはっきりしなかったので、yeast two-hybrid法を用いてFILIPに結合する分子を検索したところ、アクチン結合因子であるフィラミン1が同定された。すなわちFILIPはフィラミン1を介しアクチンフィラメントと関連するものと考えられた。免疫沈降法によっても、その事実は確認された。

なお、フィラミン1は、その変異(欠損)により、大脳皮質の形成期に、いわゆる脳室帯(神経上皮層)から脳表面に向かう神経細胞の移動障害を特徴とする periventricular heterotopia 病が起こることが、ごく最近報告されている。periventricular heterotopia 病は原則的には女性にみられる遺伝性の疾患であり、大人では正常な形態を示す大脳皮質の深部の脳室周囲に通常は存在しない神経細胞の集積が認められることが特徴である。この仕組みを以下に説明する。女性はXX染色体を持つが、細胞ごとに二つのX染色体の片方が不活化され、一方のみが働くことが知られている。説明のため、あくまで便宜的にそれぞれX1, X2とすると、ある細胞ではX1が、また別の

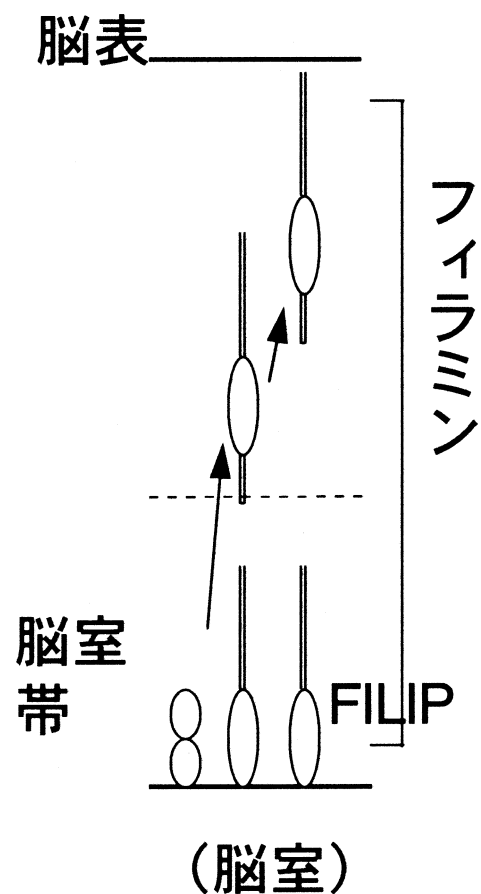


図3

細胞ではX2染色体が働いているわけである。すなわち、脳室帯ではX1染色体が働く神経幹細胞とX2染色体が働く神経幹細胞が混じりあって存在している。フィラミン1はX染色体上に存在するので、たまたまその一方のX染色体上のフィラミン1遺伝子が欠損(もしくは変異)していた場合には、欠損(もしくは変異)したフィラミン1が働く細胞と正常のフィラミン1が働く細胞が脳室帯において混じって存在している。そして、正常なフィラミン1が働く細胞は、脳室帯から脳表面に向かい移動し、いわゆる大脳皮質を作る。一方、欠損(もしくは変異)型のフィラミン1が働いている細胞は、脳室帯からの細胞移動ができず、そこに留まるわけである。この留まった細胞群が脳室周囲の神経細胞の集積となる。

我々は、脳室帯の細胞にFILIPを強制発現させた

ところ、細胞がどのような動きを示すかをラットにおいて検討した。すなわち、胎生期のラットより大脳皮質を切り出し、脳室帯の細胞にFILIP遺伝子の発現ベクターを導入後、そのまま組織片として培養し検討した。すると、FILIPを発現する細胞は、periventricular heterotopia 病の場合と同様に、移動せず脳室周囲に留まったままである様子が観察された。さらに、培養細胞にてFILIPのフィラミン1に対する作用を検討したところ、FILIPがフィラミン1分子の状態を変化させている様子が観察された。

すなわち、脳室帯に発現するFILIPは、フィラミン1に作用し、その働きを変える事で、脳室帯からの細胞移動を調節しているものと考えられた(図3)。

今回は我々の研究の一端を「ミニレビュー」の形で「読み物」として記させていただきました。