

令和2年2月13日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

脳の設計図の理解に先鞭 ～脳における神経伝達物質受容体のマッピング～

【発表のポイント】

- ・ ゲノム編集技術を用いて、75種類に及ぶ脳中の神経伝達物質の受容体遺伝子を標識したショウジョウバエの系統リソースを樹立した。
- ・ 75遺伝子の脳での発現分布を最も正確かつ網羅的に捉えることに成功した。
- ・ 脳内における受容体遺伝子間の発現の多様性が明らかとなり、脳を構成する特徴が見えてきた。

【概要】

脳の働きを理解するためには、細胞同士の繋がりを知り、神経ネットワークの動態を理解する必要があります。近年、神経同士の接続をひとつひとつ明らかにしていくコネクトームと呼ばれる研究がトレンドであり、さまざまなモデル動物の脳の設計図が分かりつつあります。一方、神経ネットワークの働きを理解するためには、個々の神経の接続部において用いられる神経伝達物質とその受容体を同定することが重要となります。これまで、多数の神経伝達物質受容体を対象とし、その脳発現分布を網羅的に解析した先行研究例はほとんどありませんでした。今回、東北大学大学院生命科学研究科の谷本教授、山方恒宏准教授らのグループは、75種類にも及ぶ神経伝達物質の受容体遺伝子について、ショウジョウバエの脳のどの部位に存在するかを網羅的に解明しました。受容体は既存の薬剤標的の44%を占める重要な遺伝子ファミリーです。本研究によりショウジョウバエの脳の「受容体発現地図」が明らかになり、記憶やナビゲーションなどの「高次機能」を司る、高次中枢では他の脳領域と比べ異なる受容体発現特性を持つことがわかりました。これらの解析により、これまで不明だった脳の設計図の一端が見えてきたのです。この成果は、今後、脳細胞間の接続における情報処理を理解することに役立つことが期待されます。本研究結果は、2020年1月7日のCell Reports誌(電子版)に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、内藤記念科学振興財団、日立財団、上原記念生命科学財団および持田記念医学薬学振興財団研究助成金の支援を受けて行われました。

【詳細な説明】

脳の仕組みを理解することは、脳科学の主要課題の一つです。そのためには、脳内の神経細胞同士の接続を理解するだけでなく、接続部の情報のやり取りを理解することが肝要です。神経細胞が接続する部分では、神経伝達物質という分子が情報を伝え計算をしています。神経伝達物質は数十種類にも及び、それぞれが独自の情報を伝達するのです。そのため、脳の機能を理解するためには、神経伝達物質やその受容体を特定することが肝要です。なぜなら同じ神経伝達物質でも受容体によってその作用が大きく異なるからです。言い換えるなら、特定の神経伝達物質の細胞への働きを決めているのはその受容体の種類なのです。また、受容体遺伝子ファミリーが幅広い生体機能に重要であることは、向精神薬を含む薬剤の44%が受容体を標的にしていることにも顕れています。

東北大学大学院生命科学研究科の谷本拓教授、山方恒宏准教授らのグループは、ショウジョウバエの脳を用いて神経伝達物質の受容体発現(オン・オフ)を高精度かつ網羅的に明らかにし、脳の設計図の一端を明らかにすることを目的としました。国立遺伝学研究所の近藤周博士らと共同で、ゲノム編集技術を用いゲノムにコードされる受容体遺伝子の2/3(75 遺伝子)についてGAL4*レポーターを導入した、トランスジェニックショウジョウバエ系統リソースを作成しました。これらのレポーター挿入系統により、受容体遺伝子の転写活性を単一細胞レベルで調べられるようになりました。

この新たなショウジョウバエ系統リソースを用い、全脳に渡る受容体遺伝子の発現分布を高解像度で可視化することに成功しました。この網羅的解析により、75 の受容体の遺伝子の発現には大きな「多様性」があることがわかったのです。例えば、グルタミン酸という神経伝達物質は脳の広範囲に存在することが、ヒトを含めた哺乳類からショウジョウバエまでわかっています。一方でグルタミン酸を受容するために必要な受容体遺伝子は複数存在し、多くの細胞で発現するものから、ほとんど脳では観察できない遺伝子まであることがわかったのです。

さらに研究グループは、これら 75 受容体遺伝子の発現パターンをより精密に調

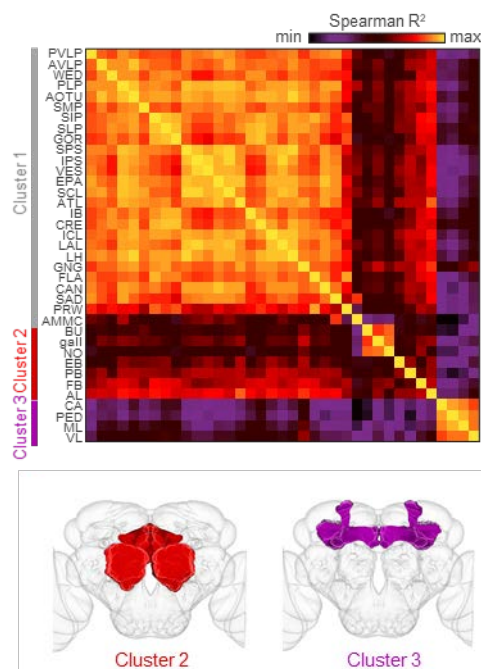


図1 受容体発現に基づく脳領域同士の“類似性”解析により、特徴的な脳領域の抽出に成功した。

べて、ショウジョウバエの脳の構造的特徴を解析しました。しかし、ショウジョウバエの脳は約 0.5 ミリと微小であり、1% (5 ミクロン) でもズレが出てしまうと、異なる脳領野を観察することになってしまいます。そこで取得したデジタル顕微鏡画像の全てを「標準脳」と呼ばれる脳にピッタリと重なるようにコンピュータ上で画像処理を施します。こうした重ね合わせ作業により異なる脳標本間の遺伝子発現パターンを正確に比較できるのです。約 300 個の脳の画像データを比較し、数理的に分析することで、脳領野ごとの遺伝子発現特性がわかってきたのです(図 1)。ショウジョウバエの脳は 37 の領野に分けることができることが知られていますが、今回の解析により 37 の脳領野が 3 つのグループに分類できることがわかりました(図 1)。さらにこのうち 2 つのグループに属する脳領野は記憶やナビゲーションなどの「高次機能」を司る中枢であることが知られており、他の脳領野と神経伝達物質受容体遺伝子の発現特性が大きく異なることがわかりました。これらの高次中枢では特別な情報処理が行われているのかもしれませんが。

モデル生物を用いた本研究でハイライトした神経伝達物質の受容体の構造と機能は、ショウジョウバエとヒトの間でよく保存されていることがわかっています。そのため、本研究で明らかとなった受容体発現の多様性は、薬剤の標的細胞への選択的な輸送が医学的に重要かつ挑戦的であることを再認識させてくれます。さらに、副作用の低下や害虫防除・行動制御などの戦略をたてる上でも、標的受容体の発現パターンを詳細に知ることはますます重要になってくるでしょう。

近年世界各地で、網羅的神経接続解析(コネクトーム解析)が進められています。この細胞同士の接続情報を、本研究で得られた受容体遺伝子の発現情報と統合することで、脳の細胞が行っている情報処理が理解できるようになるかもしれません。

本研究結果は、2020 年 1 月 7 日の **Cell Reports** 誌(電子版)に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、内藤記念科学振興財団、日立財団、上原記念生命科学財団および持田記念医学薬学振興財団研究助成金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

* GAL4 酵母由来の転写因子。そのためハエの生体内では機能を持たないが、GAL4 の結合する酵母由来の DNA 配列をあらかじめ挿入したショウジョウバエ系統と交配することにより、GAL4 発現細胞を標識することができる。

【論文題目】

題目 : Neurochemical organization of the Drosophila brain visualized by endogenously tagged neurotransmitter receptors

著者 : Shu Kondo, Takahiro Takahashi, Nobuhiro Yamagata, Yasuhito Imanishi, Hidetaka Katow, Shun Hiramatsu, Katrina Lynn, Ayako Abe, Ajayrama Kumaraswamy, Hiromu Tanimoto

雑誌: Cell Reports

DOI: 10.1016/j.celrep.2019.12.018

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

担当 谷本 拓 (たにもと ひろむ)

電話番号: 022-217-6223

Eメール: hiromut@m.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp