

報 告

時限研究会「システム神経生物学 スプリングスクール 2007」 実施報告

奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科 作 村 諭 一

生体において、脳・神経系は他の器官・細胞に比べ、非常に特殊な機能を持っている。しかし、神経と言えども他の細胞と同じく細胞分裂・分化から始まり、分子システムが神経機能を制御している。その分子システムから、脳・神経を理解しようと開始した「システム神経生物学スプリングスクール」は、今回で5回目の開催となった(2007年3月9日~11日、主催:奈良先端科学技術大学院大学・共催:日本神経回路学会・科研費特定領域「情報統計力学の深化と展開」(DEX-SMI))。

今回のスクールは、総勢7名の講師陣と20余名の受講者で進められた。講師は、スクールのテーマである「神経系の情報処理と発達」に沿って、形態形成、膜の特性、高次情報処理、可塑性に関する実験及び理論分野の第一人者の研究者にお願いした。受講者の構成も、実験系と理論系が約半半ずつからなり、数名の研究者も参加して頂いた。5回目ともなると、運営する側もある程度慣れてきて、講師と参加者の方々の協力もあって、スクールは非常にスムーズで充実したものであったと自負するものである。スケジュールに沿う形で、スクールの様子を以下に紹介させて頂く。

まず、スクール開講直後は、Klaus Stiefel 博士(Okinawa Institute of Science and Technology)にご講義をお願いした。Stiefel 博士は、理論と実験を融合させ、細胞膜のダイナミクスや神経形態を考慮した神経の電気的応答に関する研究を行っている。講義ではまず、マウス視覚野の錐体細胞がアセチルコリンによる修飾により、刺激に対する応答特性が変化することを紹介された。具体的には、刺激入力の大きさに対する発火頻度が Hodgkin-Huxley モデルのように Hopf 分岐を見せる Type II の神経細胞が、アセチルコリンの修飾によって Type I の神経と変化することである。この現象の数理的メカニズムを、位相応答曲線を用いて分かりやすく説明して頂いた。神経の発火パターンは、樹状突起の形態に依存することが Mainen と Sejnowski によって示唆されていたが、神経修飾物質がそこに絡んでくるとは興味深い。講義の後半では、樹状突起で統合される興奮性シナプス後電位 (EPSP)

に関する計算能力について、シミュレーションの結果を説明された。EPSP の線形加算能力と2つの刺激入力タイミングの判別能力が最大となる樹状突起の形態を L-system と遺伝的アルゴリズムで解析すると、解剖学的に観測される神経形態と似ているというものである。神経モデルの今後の研究においては、神経形態がますます重要な要素となるかもしれない。

次は、神経軸索内の細胞骨格に関して、Erik Dent 博士 (University of Wisconsin) に講義をして頂いた。計算機が主な研究ツールである私達にとっては、クラスタ計算機の裏にあるケーブル配線でさえ複雑過ぎて、時に訳が分からなくなる。しかし、脳内ではもっと複雑な神経線維の配線が「自己組織的」に行われる。この現象は、シナプス荷重学習による自己組織化とは異なり、非常に興味深いテーマである。Dent 博士の講義では、まず大脳皮質内における軸索伸長の様子、実験方法、微小管やアクチンフィラメントなどの細胞骨格の動的な形成過程について概説がなされた。その後、Ena/VASP ファミリーの3つのタンパク質を様々な組み合わせでノックアウトさせた研究を解説して頂いた。結論としては、細胞膜に局在する Ena/VASP ファミリータンパク質が、細胞外誘引物質 netrin の下流で働き、それがプロテインキナーゼ A に依存するということである。現象として印象的だったのは、Ena/VASP ファミリータンパク質が、軸索先端の成長円錐にある糸状仮足や神経突起そのものの形成に大きく影響を与えるという結果である。これは神経回路形成における根本的な部分に Ena/VASP ファミリータンパク質が関わっていることを示唆する。さらに話題は Ena/VASP ファミリータンパク質に関わる内在性の分子シグナルと外在性の分子シグナル、および、近年ユニークな性質により注目を集めているタンパク質 mDia との関係についても解説頂いた。

2日目に入り、まず奈良先端大の稲垣直之博士に、神経形態に極性が生まれるメカニズムについて講義を頂いた。若い神経細胞の突起は当初、樹状突起とも軸索とも区別がつかない。しかし、発達過程で1本の突起

が伸長し、樹状突起と軸索が明確に区別される。このことを神経の極性形成と言う。稲垣博士は、新規タンパク質 Shootin1 を同定し、Shootin1 が神経の極性形成に関わることを示されている。講義ではまず、Shootin1 が軸索特異的に発現していること、細胞の発達段階の stage 2 から stage 3 にかけて発現が上昇していること、そして、成熟個体（マウス）では発現が見られないことを解説された。その後、Shootin1 が如何に極性形成に関係するかを示すためのあらゆる実験結果を示された。具体的には、Shootin1 を過剰発現すると複数の軸索が形成されること、RNAi で Shootin1 の発現を抑制すると極性が有意に遅延すること、Shootin1 分子が突起先端へ能動的に輸送され、Shootin1 濃度が突起伸長と相関があることなどである。また、Shootin1 の輸送がアクチンおよびミオシン依存的なメカニズムであることを示し、成長円錐で Shootin1 が細胞接着分子 L1 および F-actin に結合することで、軸索の伸長に寄与する可能性を示唆された。稲垣博士は、私の共同研究者であり、私は Shootin1 と突起伸長に関するモデルのシミュレーションをさせて頂いているが、その結果も紹介して頂いたことは光栄である。

次に講義をして頂いたのは、マウスの嗅覚系に関して興味深い研究をされている Troy Margrie 博士 (University College of London) である。私にとって嗅覚と言えば、ウサギの嗅覚神経におけるカオスの応答を調べた Freeman の研究をどうしても思い浮かべてしまう。最近では、匂い刺激を用いた *in vivo* 実験が様々な方法で行われているようである。Margrie 博士はまず、マウスにおける嗅覚機能の重要性について話をされ、匂いを検知する嗅覚受容細胞、受容細胞から入力を受ける僧帽細胞など、解剖学的知見から解説された。次に、嗅覚系神経の電気生理学的特性について説明して頂いた。具体的には、匂い刺激がない状態でも、僧帽細胞の膜電位は活動電位発生の閾値下で振動していること、マウスのスニッフィング (匂いをかぐ行為) と活動電位発生が同期していること、活動電位が閾値下の膜電位振動のピークで発生しやすいこと、そして、匂い刺激から最初の活動電位発生までの遅延が匂い物質の濃度依存性であることなどである。この遅延を使った情報表現という観点からの話は興味深いものであった。つまり、細胞の配置と発火遅延の時空間パターンが匂いの種類と非常によくマッチングしており、このような情報を用いてマウスは匂いを嗅ぎ分けているとのことである。博士は、嗅覚による匂いの認識を、視覚によるジグソーパズルに描かれた絵の認識に例えて話をされ、直感的説明の難しい嗅覚について非常にわ

かりやすく説明して頂いた。

Rong Li 博士 (Stowers Institute for Medical Research) は、神経系を対象として研究されている訳ではないが、細胞の極性形成の専門家であるとともに、システム生物学に興味を持たれている研究者である。非常にご多忙で、日本滞在が 48 時間以下という過密スケジュールの中での来日には恐縮の限りである。講義ではまず、出芽酵母における分子の局在メカニズムについて、実験とシミュレーションを用いた研究を解説頂いた。細胞骨格制御に関わる Cdc42 は、酵母細胞の局所領域に自発的に集積し、その部分で出芽・細胞分裂をする。先に述べたように、生物のあらゆる機能で見られる自発的な特性は興味深い。酵母細胞における Cdc42 の自発的局在化メカニズムを調べるために、Li 博士らは常時活性化型の Cdc42 に蛍光タンパク質を付け、観察を行った。その際、局在化だけを観察するために、細胞分裂が起こらない G1 期に固定した酵母細胞を用いている。この実験系により、Cdc42 がアクチンフィラメントの形成を促すこと、またアクチンフィラメントによって Cdc42 が集積されることを示された。つまり、シグナル伝達系と物理的な分子集積メカニズムからなるポジティブフィードバックループがそこで働いているということである。この仮説をシミュレーションで再現した結果も紹介された。また、アクチンフィラメントの形成を阻害しても、ある程度の Cdc42 集積が見られることから、もう 1 つの集積メカニズムの可能性についても解説された。

2 日目最後の講義は、1 分子計測で有名な楠見明弘博士 (京都大学) に行って頂いた。講義の前半は、細胞膜上の分子拡散についての一般論であった。膜に局在する受容体などの拡散は、膜を裏打ちしているタンパク質が区画を形成しているため、ブラウン運動とは異なる「跳躍拡散」をするとのことである。次に、赤と青のセロファンでできた眼鏡が配布され、細胞膜の電子顕微鏡画像を立体的に見せて頂き、バーチャルな細胞内の世界に浸ることができた。複雑な網状のアクチン繊維が細胞膜を裏打ちしている様子を、細胞の内側から三次元で見る景色は、圧巻の一言であった。電子顕微鏡の三次元構築により決定されたアクチン繊維による区画寸法は、1 分子計測で推定された区画寸法とほぼ等しいことから、跳躍拡散はアクチン繊維によるものとのことである。その後、楠見研究室の研究者である中田千枝子博士が、神経細胞における 1 分子計測に関する研究について話をされた。神経は形態と膜タンパク質の分布においてかなり極性を持つが、もし膜タンパク質が膜上を拡散し続けるならばその極性を保

つことができなくなる。しかし中田博士の研究によれば、細胞体と軸索を隔てる境界部に拡散を妨げる障害が存在するとのことである。また、シナプス形成時においても、細胞膜上の分子拡散は妨げられているとのことである。続いて、笠井倫志博士が、三量体型 G 蛋白質結合受容体の二量化について解説された。博士等の 1 分子計測によって、膜タンパク質の反応定数が計測されており、計測技術の発達には驚くばかりであった。いずれの研究内容も、細胞が様々なレベルで動的であることが分かり、モデル研究について考えさせられるものであった。

最終日に講義頂いた Takao Hensch 博士（理化学研究所）は、視覚野における臨界期の可塑性に関する研究で多くの成果を挙げておられる。講義では最初に、眼優位可塑性の開始は抑制性神経伝達系や成長因子である BDNF による制御系が大きく関わることなどについて解説頂いた。また、臨界期が終了する頃には、オリゴデンドロサイトによって神経細胞の軸索がミエリンで覆われるとのことである。ミエリンによって活動電位は跳躍伝導をするので、情報処理としての観点からも興味深い事実である。さらに、細胞外セリンプロテアーゼ tPA は、臨界期における可塑性にとって重要であることも説明された。単眼遮蔽後、臨界期のマウ

スにおいて tPA の活性が上昇すること、tPA ノックアウトマウスでは、眼優位可塑性が抑制され、単眼遮蔽に伴うスパイン消失が見られない、などである。このように tPA は機能的および形態的可塑性の両方を誘導しているということであった。次に、臨界期の開始には抑制性神経細胞の 1 つであるパルアルブミン細胞が GABA を放出することが重要であることなどから、興奮性と抑制性のバランスが臨界期の開始を制御しているとのことである。現状では仮説の域を出ないが、GABA とスパイクタイミング依存性可塑性との関係にも言及されており、これも今後の興味深いテーマとなりそうである。

以上が日中に行われた講義の様子である。夜の部では、参加者によるポスターセッションで、講師と参加者全員による議論と意見交換の場を持った。ポスターは希望者だけをお願いしたが、多くの参加者が普段の研究成果を活発に発表し、盛り上げてくださった。講師の先生方も、お疲れにもかかわらず気軽にポスター会場に来て頂いた。全参加者と講師の方々には感謝の限りである。スクール運営に携わってくれた奈良先端大の学生諸君にも感謝申し上げる。本スクールで得られた知見と経験が、全員の将来に役に立つと信じるものである。

システム神経生物学 スプリングスクール 2007 参加報告

奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科 塚田 祐基

3 月 8 日から 11 日の間、大阪府四条畷市で行われたシステム神経生物学スプリングスクールに参加しました。私は今年で 5 回目となるこの会に初回から毎年参加しているのですが、毎年貴重な経験を積ませていただいています。ここに 2007 年の報告をすることで会の様子を少しでも伝えられたらと思います。

スクールの会場であるアイアイランドは、大阪府と奈良県を分ける生駒山中に位置し、騒がしい街中から隔離されることで自然と講義に集中することが促されました。また、緑に囲まれた心地よい環境は参加者により連帯感を与えてくれるのにも一役買っていると思います。スクール期間中の講義はすべて英語であるため、開校日の前日には希望者による予習会が行われました。講師の先生方のこれまでの論文や背景知識などを事前に予習しておき、それを参加者同士で共有することが目的なのですが、この予習日があるおかげで、講義内容の理解が大いに促進されました。また、参加

者主体で進める勉強会なので、リラックスした雰囲気の中で本番に備えることができました。スクールの中心は第一線の研究者による講義なのですが、ここでは紙面の関係上、講義内容については省略したいと思います。代わりに、講義の全体的な雰囲気を紹介したいと思います。このスクールで一番印象に残ることは、講義中の活気です。英語での講義にもかかわらず、講義中に飛ぶ質問の量が多く、参加者のバックグラウンドが多様なことを反映して質問内容も多種多様に刺激的です。場の力とは大きなもので、この活気のおかげで自然に講義に対して積極的になり、同時に講師の先生方も影響を受けているように見えました。コーヒープレイクの時間では講師の先生方がいつも質問者につかまりっぱなしで、ほとんど休みになっていないという状況が、活気のある講義を端的に描写しているかと思います。

スクールの雰囲気を象徴的に表すもう一つのイベントは、夜に行われたポスターセッションです。スクー

ル自体は 20 人ほどの比較的少ない参加人数ですが、それにも関わらず夜遅くまで続く盛況ぶりが二晩続きました。普段の学会や研究会では発表者が多いために選択的に話を聞く傾向にありますが、ここではほとんどの参加者と密にコミュニケーションがとれ、数百人やそれ以上の人数が集まる学会で話すときよりも深い情

報交換が行われたように思います。

予習会も含めて 3 泊 4 日の短期間ですが、合宿形式であるこのスプリングスクールは学会やシンポジウム、普段のセミナーとはまた違った、研究に大きな刺激を与えてくれる機会となりました。