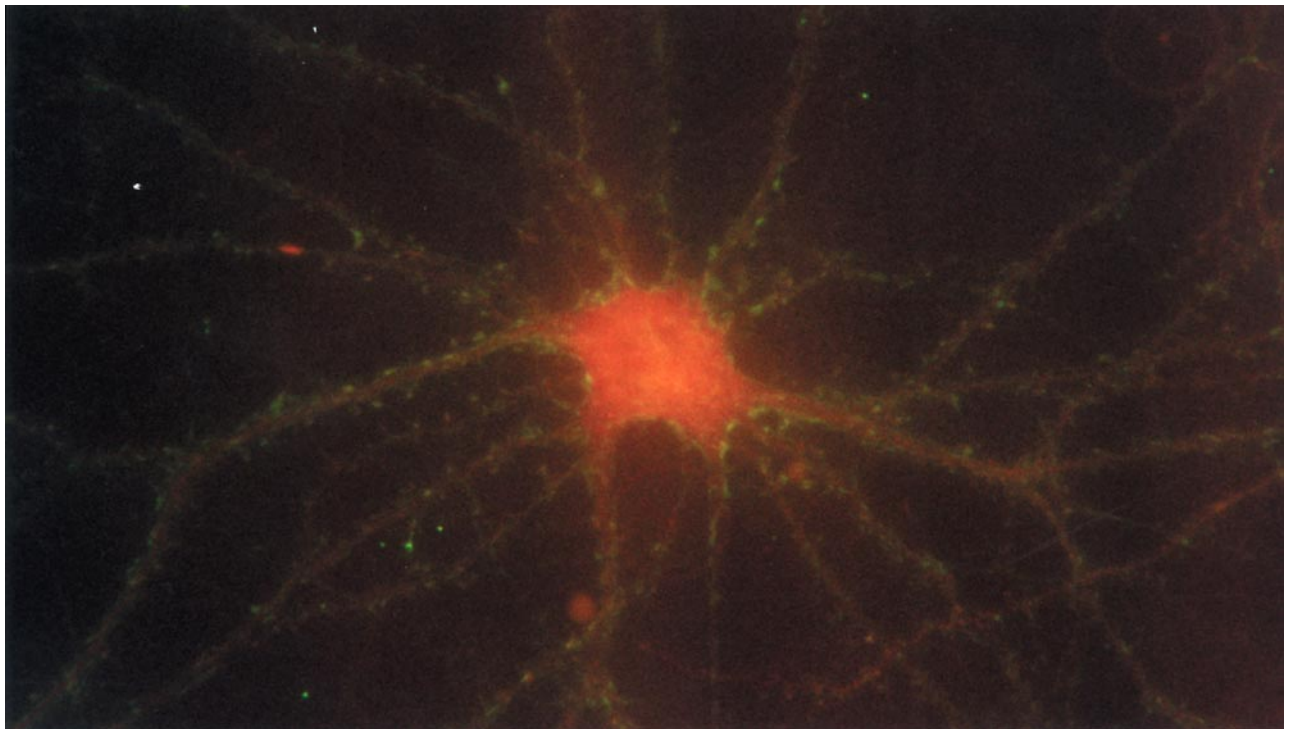


Growth Factor Regulation of Synaptic Development and Its Function in The Brain

成長因子によるシナプスの 発達調節と脳機能獲得

プロジェクトリーダー 那 波 宏 之

新潟大学 脳研究所 教授



1. 研究の目的

人などの高等動物において、考える、喜ぶなどの脳の高等な機能は、生れながらにして備わっているものではない。人は誕生したときから、頭（脳）を持つのは間違いないが、その中身の神経細胞は実に未熟で、神経突起やシナプス結合はかなり少ない。その後、5歳になるまで神経細胞は脳内で、「教育」という刺激のもとでむさぼるように数百から数万の神経間連絡網（シナプス結合）を形成し、多数の神経細胞と連絡会話できるように成長することで脳組織という細胞社会を形成する。それゆえ大人の神経の連絡網（神経回路）は、幼児期にできたものが大半を占めることになり、考える、悲しむ、喜ぶなどの感じ方、考え方（脳の機能）を潜在的に支配しつづけるので、「三つ子の魂、百までも」ということわざが誕生することになる。裏返せば、考え方といった脳の機能は、成長期に獲得したシナプス結合と神経回路連絡網の様式に依存していることになる。

おもしろいことに、この未熟な神経細胞をネズミの胎児より取出し、バラバラに分散して、栄養分の入ったシャーレ中で培養してやっても、同様に成長し、シナプス結合という神経連絡網を作り上げる。さらに、個々の神経細胞は、何も外から刺激もしないのに、生きた脳のように考えはじめる（神経興奮をおこし連絡しあう）のである。その考えの中身はこの神経細胞の回路に耳と口を付けないと知るすべもないが、どのように細胞は「考える」のだろうか。多分、この脳の機構は、選択的シナプスの発達にあると考えられる。重要な情報は強い信号として、繰り返し脳神経に伝えられて、結果、信号の通ったところでは、大きな、多くのシナプスを成長させるのに対し、どうでもよい情報なら、その効果はなく、すぐにシナプスも消えてしまうのだろう。それでは、シナプスの成長を調節しているものは、何であろうか。本プロジェクトの目標は、この問題を最新の分子／細胞生物学の手法を駆使して解明し、脳の機能発達の原理を探究することである。

2. 研究の内容

これまでの末梢部の筋・運動神経接合部シナプスの研究によると、シナプス発達には、神経栄養因子や細胞外基質蛋白といった多くの細胞間生理活性蛋白が重要な役割を果たしていることが判明している。しかし、これまで脳内でのシナプスの分化やその機能発達のメカニズムは、ほとんど知られていなかった。最近の研究により、これらの細胞間物質が、実際の脳シナプス発達を制御する機能分子である可能性が高まった。本研究では、この説を作業仮説として位置付け、脳でのシナプスの分化、発達、成熟過程を定量的かつ定性的に分析し、その分子メカニズムを解明するとともに、そのメカニズムに基づくシナプスの発達異常動物を作製し、成長後の脳機能に与える影響を総合的に解析する計画である。

これまでの我々の研究でシナプス関連分子に影響を及ぼした細胞間因子には、神経栄養性／分化因子（神経成長因子NGFファミリー、FGFファミリー、TGF β ファミリー）と細胞外基質蛋白（アグリン等）があるが、これらの分子は神経活動依存性のシナプス発達、再編成に関与する可能性が極めて高い。従って、これらの細胞間生理活性蛋白を中心として、リン酸化酵素や伝達物質受容体などのシナプス機能分子に対する影響、シナプスの構造への影響、および動物行動への効果を詳細に分析する計画である。これらの実験により中枢シナプスを取りまく細胞環境を化学的、薬理的に変化させ、影響を受けた脳のシナプスの分化・発達・成熟現象を次の3つのレベルで分析することで、幼若期の脳機能獲得とシナプス発達の結び付きを解明する。

1、細胞レベル

培養脳神経細胞のシナプスの分化、発達、成熟に対する神経栄養因子と細胞外基質蛋白の影響の解析とその評価；形態学的解析、生化学的解析、生理学的解析。

＞神経細胞の分散培養系、組織片培養系、スライス培養系を用いることで、シナプスを取りまく細胞環境を化学的、薬理的に変化させ、シナプスの発達過程を経時的に定性化、定量化できるメリットを有する。

2、分子レベル

細胞間活性蛋白因子により誘導されるシナプス現象に対する細胞内情報伝達路および遺伝子発現等の分子メカニズムの解明；分子生物学的解析、生化学的解析、生理学的解析。

＞神経栄養性／分化因子などの細胞間因子は、チロシンリン酸化型受容体に結合、活性化することで情報を伝えるので、蛋白のリン酸化カスケードを分析することにより、シナプス発達に実際に関与する機能分子が同定できる。また、逆に遺伝子工学をもちいて、シナプスの発達に関与する新規分子の同定も試みる。

3、個体レベル

これら因子のシナプス可塑性に及ぼす影響の評価と脳機能や脳疾患での役割の解析；解剖学的解析、分子生物学的解析、動物行動学的解析。

＞シナプス発達機構の分子仮説を実際の個体（マウス）で検証する。これら1と2の結果に基づいて、シナプス発達をアデノウイルスベクター、アンチセンスDNA、中和抗体、ジーンターゲット法で修飾し、動物行動への影響を解析する。

3. 研究の体制

期 間；1996年9月－2001年3月

構 成；プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者17名（内日本学術振興会研究員3名）で構成されています。

実施場所；新潟大学脳研究所を中心に、全世界10カ所の研究機関で関連共同研究が行われています。

