

News Release



金沢大学
KANAZAWA
UNIVERSITY



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY



九州大学



平成28年8月24日

脳の形成において生じる分化の波 数理モデルを使って遺伝子ネットワークに 隠された新しいメカニズムを発見

金沢大学 新学術創成研究機構の佐藤純教授，北海道大学 電子科学研究所の長山雅晴教授，九州大学大学院 医学研究院の三浦岳教授らの共同研究グループは，脳の形成過程において長距離性の情報伝達因子である EGF(※1)と短距離性の情報伝達因子 Notch(※2)の協調作用に注目し，**数理モデリングを活用したコンピューターシミュレーションの結果を実験的に検証することによって，Notchの働きがEGF存在下では大きく変化することを見出しました。**

細胞と細胞が情報のやりとりをする時，長距離性の情報伝達は拡散性のタンパク質によって，短距離性の情報伝達は細胞膜上のタンパク質によって隣接する細胞に伝達されます。EGFは長距離性の，Notchは短距離性の情報伝達を担う中心的な因子として知られています。しかし，この両者が協調して働いた時にどのような効果を示すのか，通常生命科学実験によって調べることは困難であり，ほとんど理解が進んでいませんでした。

今回，EGFとNotchの協調作用を調べるにあたり，ショウジョウバエの脳の神経幹細胞(※3)形成過程において見られる Proneural Wave と呼ばれる「分化の波」(※4)に注目しました。類似した分化の波は他の生物においても存在します。Notchの短距離作用が働いた場合，一般的にはいわゆるゴマシオパターン(図1)を形成しますが，Proneural Waveにおいてそのようなパターンは見られません。そこで，数理モデルに基づいたコンピューターシミュレーションを行ったところ，EGFの産生を減少させるとゴマシオパターンが現れることが予測されました。実際にEGFの産生量を減少させたところ，脳において明らかなゴマシオパターンが現れたことから，**Proneural WaveにはNotchによる短距離性作用が確かに組み込まれており，EGFとの協調作用によって波の伝播速度を制御するという新たな役割を果たすことが明らかとなりました。**EGFとNotchの協調作用は大脳皮質の形成過程における神経幹細胞の分化や，肺がん・乳がんの発症過程においても重要な役割を果たしていると考えられることから，本研究によって明らかとなった遺伝子ネットワークの動作機構，およびその正確なシミュレーションを実現する数理モデルは今後それら様々な生命現象の研究に対しても応用できると期待されます。

本研究成果は，2016年8月17日(米国東海岸標準時間)発行の米国科学誌 *Proceedings of the National Academy of Sciences* のオンライン版に掲載されました。

【共同研究グループ】

金沢大学, JST CREST

新学術創成研究機構

教授 佐藤 純 (さとう まこと)

助教 八杉 徹雄 (やすぎ てつお)

北海道大学, JST CREST

電子科学研究所

教授 長山 雅晴 (ながやま まさはる)

大学院理学院

修士課程学生 南 佳晃 (みなみ よしあき)

九州大学, JST CREST

大学院医学研究院

教授 三浦 岳 (みうら たかし)

【研究の背景】

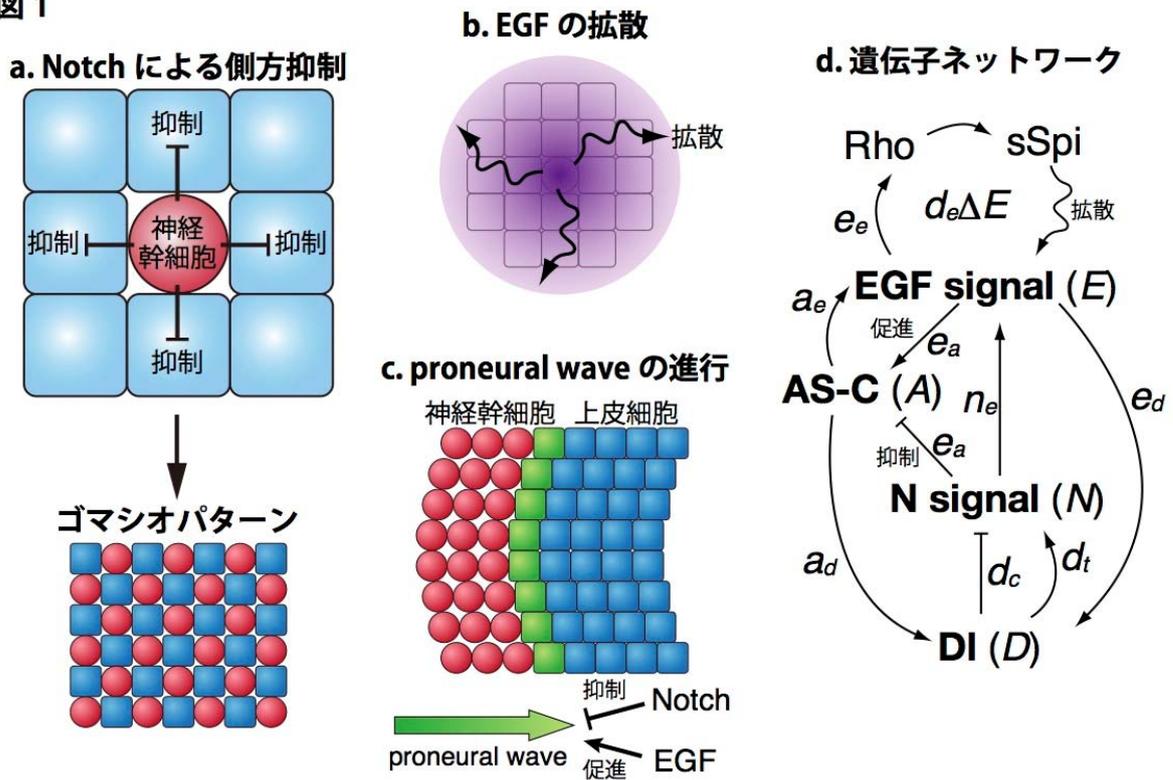
細胞と細胞が情報のやりとりをする時、長距離性の情報伝達は拡散性のタンパク質によって、短距離性の情報伝達は細胞膜上のタンパク質によって隣接する細胞に伝達されます。EGF は長距離性の、Notch は短距離性の情報伝達を担う中心的な因子として知られています。Notch の短距離作用は側方抑制(※5)と呼ばれ、例えば図 1a において四角い細胞が丸い細胞に変化(分化)する時、丸い細胞は隣り合う細胞に対して抑制性のシグナルを送り、それによって丸い細胞の隣には必ず四角い細胞が存在するようなゴマシオパターンを形成します。一方 EGF は拡散性因子であり、産生された領域から離れた場所において長距離作用を及ぼします(図 1b)。Notch と EGF はどちらも様々な生命現象において重要な役割を果たしますが、Notch による側方抑制と EGF の拡散効果が協調して働いた時にどのような効果をもたらすのか、明らかにされていませんでした。

本研究ではこのような協調作用の働きを研究するためにショウジョウバエの脳において見られる Proneural Wave という現象に着目しました。形成過程のハエの脳においてはまず四角い上皮細胞のみが存在していますが、これが1列ずつ順番に丸い神経幹細胞に変化します(図 1c)。このような「分化の波」Proneural Wave の進行は EGF によって促進され、Notch によって抑制されることが知られていました。類似した分化の波は他の様々な生物においても存在することが知られています。

Notch による側方抑制はあらゆる動物において見られる現象であり、Proneural Wave においても Notch が側方抑制を引き起こすための条件は揃っています。Notch による側方抑制が働けば図 1a のようなゴマシオパターンが生じるはずですが、実際には Proneural Wave においてはそのようなパターンは見られません(図 1c)。果たして Notch は側方抑制を引き起こしているのでしょうか？もしそうだとすれば、なぜ Notch はゴマシオパターンを形成せずに波の進行を制御できるのでしょうか？

通常の生命科学実験のみではこのような疑問に答えることはできません。そこで、本研究では Notch と EGF による Proneural Wave の制御についての数理モデルを構築し、コンピューターシミュレーションと生命科学実験を組み合わせることによって Notch と EGF による遺伝子ネットワークの働きを明らかにしました(図 1d)。

図 1



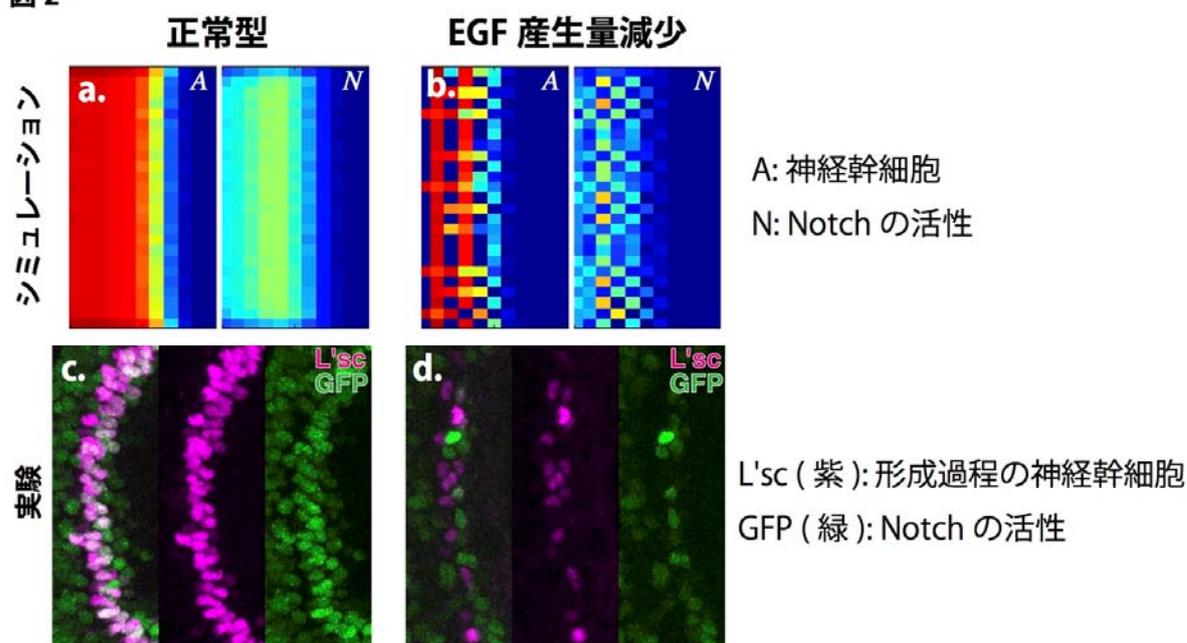
【研究成果の概要】

我々はまず Proneural Wave が Notch による側方抑制を含んでいると仮定し、EGF の拡散と Notch による側方抑制を組み合わせた Proneural Wave の数理モデルを構築しました。興味深いことに、この数理モデルは生体内で見られる Proneural Wave と非常に近い挙動を示しました(図 2a, c)。つまり、通常はゴマシオパターンを示さずに分化の波が進行する上、EGF の活性をなくした EGF 変異体においては波が消失し、Notch の活性をなくした Notch 変異体では波の進行が加速するなど、様々な変異体の状況も的確に再現したのです。EGF の拡散と Notch の側方抑制だけで Proneural Wave の挙動を全く矛盾無く説明できたと言えます。

では、ゴマシオパターンは一体どこに行ってしまったのでしょうか？EGF は拡散性因子であり、Notch がゴマシオ状に活性化していたとしても、EGF の拡散効果によってそれが隠されてしまう可能性が考えられました。そこでシミュレーション上で EGF の拡散もしくは産生量を減少させたところ、そのような状況下ではゴマシオパターンが現れることが予測されました(図 2b)。EGF の活性が完全に無くなってしまふともそも波が消

失ってしまうため、我々は RNAi と呼ばれる技術によって EGF の活性を中程度に減少させることを試みました。その結果、Notch の活性および神経幹細胞の形成パターンがゴマシオ状に変化し、生体内においてもシミュレーション上と同じような互い違いのパターンが観察されました(図 2d)。これらの結果から我々の数理モデルが正しいこと、そして Notch による側方抑制が確かに生体内において Proneural Wave に含まれていることが示されました。

図 2



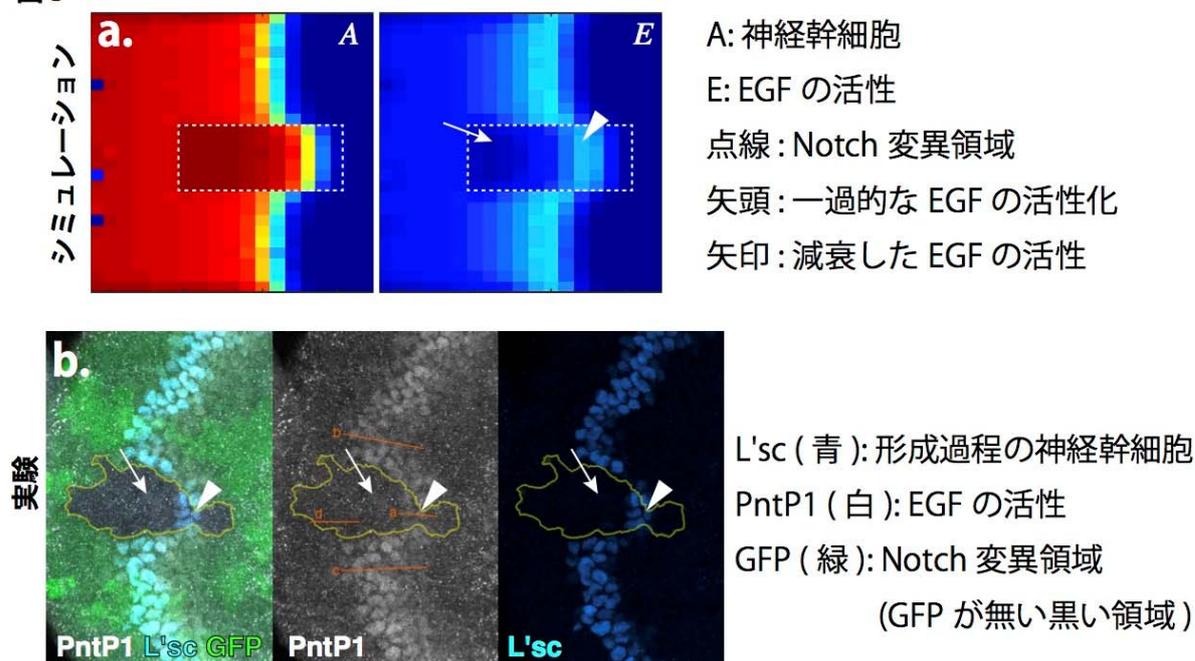
EGF の産生量を低下させるとゴマシオパターンがあらわれる

私たちはこの数理モデルを用いてさらにもう一つの問題を解決しようと試みました。Notch の活性が失われた Notch 変異領域では波の進行が加速しますが、この時 EGF の活性が失われることが知られていました。EGF は波の進行において必須な因子であり、EGF が失われると波も失われるはずですが、Notch 変異領域では EGF が失われているにもかかわらずなぜ波が消失せずむしろ加速するのか、これまでの研究において解決されていない疑問点でした。

私たちは上記の数理モデルにおいて Notch 変異領域を設定し(図 3a 点線内)、どのようなことが起きているか観察しました。興味深いことに、Notch 変異領域において波が加速する際、一過的に EGF が活性上昇し、その後減衰することが分かりました。Notch 自体は神経幹細胞の形成を阻害するので、EGF が活性化し、かつ Notch が失われた状況では神経幹細胞の形成は加速するはずであり、これが Notch 変異領域において波の進行が加速する原因であると考えられました。これと同じことが生体内でも起きているか調べたところ、シミュレーションと同様、EGF の活性が一過的に上昇していることが確認されました(図 3b)。このように、数理モデルを用いることによって従来の生命科学実験

だけでは解決できない問題が解決されたのです。

図3



Notch 変異領域では一過的に EGF が活性化するために波が消失せずに加速する

【本研究成果で明らかにしたこと】

1. EGF の拡散と Notch による側方抑制を組み合わせることによって Proneural Wave の数理モデルを構築し、数理科学と生命科学の異分野融合研究を可能にしました。
2. Notch による側方抑制は EGF の拡散作用と組み合わせることで、波の進行速度を制御するという新しい機能を果たすことを明らかにしました。
3. Notch による波の伝播速度の制御とゴマシオパターン形成は異なるメカニズムによって制御されていることを明らかにしました。

【研究成果の意義】

生命科学と数理科学の融合研究は世界的な潮流となっていますが、生命科学実験とシミュレーションを1対1に対応させて研究を推進する真の異分野融合研究はまだまだ困難です。本研究では実際の生命現象に合致した数理モデルを構築し、その正しさを実験によって検証しました。さらに、EGF の減弱によってゴマシオパターンを再現する、Notch 変異領域において波が消失せずにむしろ加速するメカニズムを明らかにするなど、数理モデルによる予測を実験的に検証することにより、Notch と EGF の協調作用のメカニズムを明らかにしました。

EGF と Notch の協調作用は哺乳類大脳皮質の形成過程における神経幹細胞の分化、肺がん・乳がんの発症過程においても重要な役割を果たしていると考えられています。本

研究によって明らかとなった遺伝子ネットワークの動作機構、およびその正確なシミュレーションを実現する数理モデルはヒトの脳の形成機構の解明、がんの進行をコントロールする技術の創出など、従来の生命科学研究だけでは解決できないような複雑な問題の解明に役立つと期待されます。

なお、本成果は、科学技術振興機構(JST)CREST「生命現象における時空間パターンを支配する普遍的数理モデル導出に向けた数学理論の構築」(研究代表者：栄 伸一郎)、JST さきがけ、科学研究費補助金、物質・デバイス領域共同研究拠点、積水化学「自然に学ぶものづくり」、旭硝子財団などの援助によって得られました。

【用語解説】

※1 EGF(上皮成長因子)：分泌性・拡散性のタンパク質で、産生された領域から離れた場所において様々な作用を及ぼす。

※2 Notch：側方抑制のシグナルを受け取る受容体(タンパク質)であり、分化細胞に隣接する細胞の分化を抑制する効果を持つ。

※3 神経幹細胞：脳において多数の神経細胞を産み出す特殊な細胞で、上皮細胞から分化する。

※4 分化の波：細胞が何らかの特徴的な性質を獲得する過程を「分化」という。神経幹細胞は上皮細胞から分化するが、平面上に配置された上皮細胞があたかも波が伝播するように一列ずつ順番に分化するため「分化の波」と呼ばれる。

※5 側方抑制：分化しつつある細胞が隣接する細胞に抑制性のシグナルを送り、分化した細胞の数および配置を制御する現象で、多くの場合 Notch によって制御される。

* * * * *

雑誌名：*Proceedings of the National Academy of Sciences*

論文名：Notch-mediated lateral inhibition regulates proneural wave propagation when combined with EGF-mediated reaction diffusion (Notch による側方抑制は EGF による反応拡散と協調してプロニューラルウェーブの進行を制御する)

著者名：Makoto Sato, Tetsuo Yasugi, Yoshiaki Minami, Takashi Miura and Masaharu Nagayama (佐藤純, 八杉徹雄, 南佳晃, 三浦岳, 長山雅晴)

掲載日時：2016年8月17日(米国東海岸標準時間) オンライン版に掲載

【本件に関するお問い合わせ先】

金沢大学新学術創成研究機構

革新的統合バイオ研究コア 数理神経科学ユニット

教授 佐藤 純(さとう まこと)

TEL : 076-265-2843(直通) Fax : 076-234-4239 E-mail : makotos@staff.kanazawa-u.ac.jp

【広報担当】

金沢大学総務部広報室戦略企画係

桶作 彩華

Tel : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学研究推進部研究推進課機構支援係

高田 将史

Tel : 076-264-6186

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp

北海道大学総務企画部広報課

Tel : 011-706-2610

E-mail : kouhou@jimuhokudai.ac.jp

九州大学広報室

Tel : 092-802-2130

E-mail : koho@jimukyushu-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst.go.jp

【JSTの事業に関するお問い合わせ先】

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ICTグループ

松尾 浩司(まつお こうじ)

TEL : 03-3512-3526 Fax : 03-3222-2066 E-mail : crest@jst.go.jp