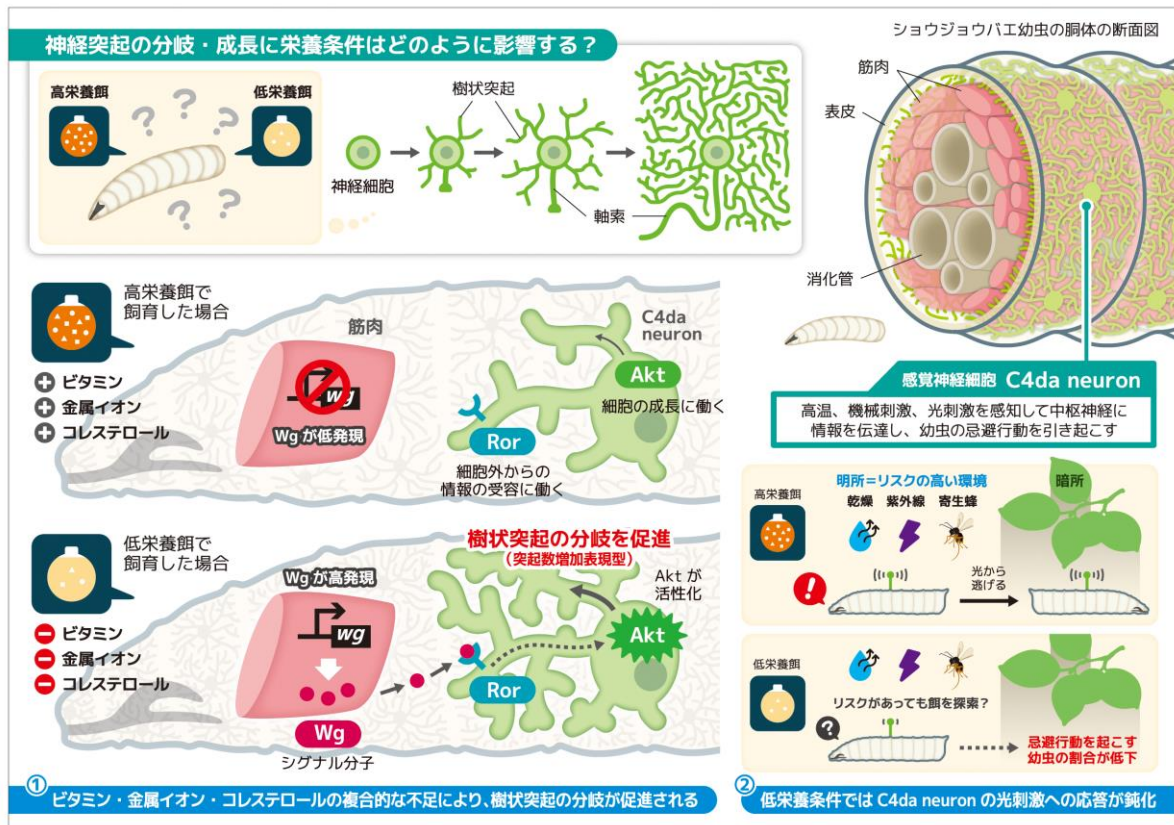


低栄養なのに神経細胞は成長する？

—栄養に応じて分岐を制御する神経—筋肉連関—

概要

動物が成長期に摂取する栄養は、器官の形成に大きな影響を与えます。しかし、どのような栄養素が、神経細胞の成長にどのような影響を与えるかについてはほとんど分かっていません。京都大学大学院生命科学研究科 金岡泰哲 研究員、上村匡 同教授、服部佑佳子 同助教らの研究グループは、この問いに取り組むため、低栄養条件下でのショウジョウバエ幼虫の感覚神経細胞を用いて研究を行いました。その結果、ビタミン B 群・ミネラル・コレステロールの複合的な不足に応じて、筋肉からシグナル伝達タンパク質 Wingless (Wg) が分泌され、Wg が神経細胞に作用することで神経突起の分岐・伸長を促進することを明らかにしました。すなわち、個体の成長にとって不利な低栄養条件において、感覚神経細胞は逆に成長する仕組みを備えていることがわかりました。さらに、本研究で見出した低栄養条件下において神経細胞を成長させる機構は、個体の生存を危うくする環境刺激に暴露されるリスクをいとわずに、食物の探索行動を続けることに寄与している可能性が示唆されました。本研究で機能を明らかにしたタンパク質は、我々哺乳動物を含む広範な種が共通して持っています。本研究の成果は、今後、他の動物種における栄養と神経発達を結ぶ分子メカニズムを解明する足がかりとなることが期待されます。本成果は、2023 年 1 月 17 日に英国の国際学術誌「eLife」にオンライン掲載されました。



Illustrated by Hiroko Uchida

図：栄養に応じて神経突起の分岐を制御する神経—筋肉連関

1. 背景

栄養環境は生物の体づくりに大きく影響を及ぼします。疫学的、解剖学的な研究から、成長期の栄養環境が神経発生にも影響を与えることが知られています。神経系の発生過程では、神経細胞の元となる幹細胞の分裂に始まり、それらの細胞が最終分裂を終えた後に、情報の入力を担う樹状突起と、出力を担う軸索の二つの突起を伸長し、ネットワークを作って機能します。さまざまなモデル生物を用いた研究から、栄養環境が神経幹細胞の分裂に影響を及ぼすメカニズムについては、比較的研究が進んできました。一方で、最終分裂を終えて神経突起を発達させる神経細胞において、栄養状態がどのように神経細胞に伝わるのか、また、その情報に応じて神経細胞がどのように突起の分岐・成長を制御するのかについては、ほとんど分かっていませんでした（図左上を参照）。

2. 研究手法・成果

本研究では、上記の問いを追究するために、モデル生物であるキロショウジョウバエに着目しました。キロショウジョウバエは、ヒトと共通する臓器やホルモン、遺伝子機能を有し、分子生物学における普遍的な生命現象の理解に大きな貢献をしてきた実験動物です。これまでに、私たちは、ショウジョウバエの幼虫の感覚神経細胞である C4da neuron（図右上を参照）※1の樹状突起の形が、栄養条件によって変化することを明らかにしていました。具体的には、餌中の酵母の量が多い高栄養餌で飼育した幼虫に比べて、酵母含有量が少ない低栄養の餌で飼育した幼虫では、意外なことに C4da neuron の樹状突起が盛んに分岐するようになり、突起末端の数が増加する（突起数増加表現型、参考図を参照）ことを見出しました。そこで、本研究では、どの栄養素の摂取量の低下が、どのようにして C4da neuron に伝わって樹状突起の分岐に作用するのか、また、それに伴って神経細胞および個体の機能にどのような影響が見られるのかを追究しました。

まずは、酵母に含まれる主要な栄養成分を様々な組み合わせで低栄養餌へ添加し、突起数増加表現型が回復する栄養素を探索しました。その結果、突起数増加表現型は、単一の栄養素ではなく、ビタミン B 群・ミネラル・コレステロールの複合的な不足によって引き起こされることを見出しました。次に、C4da neuron でのような遺伝子が機能することで、表現型が生じるのかを解析しました。その結果、細胞の成長に働くタンパク質 Akt と、細胞外からの情報の受容に機能するタンパク質 Ror が表現型に寄与することを明らかにしました。そこで、C4da neuron が周辺の組織からの情報を、Ror を介して受容することで、突起数増加表現型が生じているのではないかと考えました。解析の結果、C4da neuron と隣接する筋肉との間の情報伝達によって突起数増加表現型が引き起こされることを見出しました。具体的には、低栄養餌ではビタミン、金属イオン、コレステロールの不足によって、筋肉において Wnt ファミリータンパク質※2の一つである Wingless (Wg) が多く生成されます。そして、筋肉から分泌されたシグナル分子 Wg が Ror を介して C4da neuron に受容され、C4da neuron 内の Akt を活性化することで樹状突起の分岐を促進することがわかりました（図左下を参照）。

また、C4da neuron は有害な短波長の光に応答し、個体の忌避行動を引き起こします。神経活動と個体行動を解析した結果、低栄養餌条件下では、高栄養な条件に比べて C4da neuron の光刺激への応答性が鈍くなるとともに、光から逃げる行動をとる幼虫の割合が低下することがわかりました。ショウジョウバエの幼虫にとって、光の当たる場所は乾燥や、紫外線、寄生蜂などの天敵に晒される危険な場所です。また、さまざまな生物種を用いた研究で、動物が低栄養状態に直面すると、リスクの高い行動をとることが知られています。したがって、低栄養条件では幼虫の光刺激への応答性が鈍くなることで、リスクを冒してでも食物の探索行動を続けることが可能になるのではないかと推測しています（図右下を参照）。

3. 波及効果、今後の予定

本研究では、特定の栄養素群の複合的な低下によって、筋肉でのシグナルタンパク質の量が増加し、隣接する感覚神経細胞がその情報を受容した結果、樹状突起の分岐が促進されることを明らかにしました。この仕組みで働くタンパク質の多くは、ヒトを含む広範な生物種も共通して持っています。今後、他の動物種でも、このような組織連関に着目することで、栄養摂取と神経発達を結ぶ分子的なメカニズムの解明につながることを期待されます。また、栄養が細胞の成長に与える影響を調べたこれまでの研究では、主に糖やアミノ酸が目目されてきました。本研究では、ビタミンやミネラルなどの栄養素の複合的な摂取不足が神経突起の発達に作用することを見出しました。今後、これらの栄養素の不足が他の細胞や生物種でも作用する可能性は十分に考えられます。

一方で、腸で吸収された栄養素の情報が、どのように筋肉に伝達されるのかはまだ部分的にしか明らかになっていません。今後、筋肉への伝達機構を明らかにすることで、摂取した栄養素が神経細胞に作用する多臓器連関の一連の分子基盤の理解につながると期待しています。さらには、成長期での栄養環境に応じて感覚神経細胞の形態及び機能を変容させるメカニズムが、より後期のライフステージでも維持されているかは、今後の詳しい解析により明らかにする必要があります。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」における研究開発課題「成長期の栄養履歴が後期ライフステージに与える機能低下のメカニズム」（研究代表者：上村匡、課題番号：JP18gm1110001）、日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究 A（研究代表者：上村匡、課題番号：15H02400）、新学術領域研究（研究代表者：服部佑佳子、課題番号：21H00251）、基盤研究 C（研究代表者：服部佑佳子、課題番号：21K06186）、日本学術振興会特別研究員奨励費（研究代表者：金岡泰哲、課題番号：20J15084）、国立研究開発法人科学技術振興機構・創発的研究支援事業（研究代表者：服部佑佳子、課題番号：JPMJFR2051）、内藤記念科学振興財団内藤記念女性研究者研究助成金（研究代表者：服部佑佳子）、公益財団法人・日本応用酵素協会（研究代表者：服部佑佳子）の支援を受けて行われました。

<用語解説>

※1. C4da neuron: Class IV dendritic arborization (da) neuron の略称。この感覚神経細胞は、表皮と筋肉の間に2次元的に樹状突起を展開して全身をくまなく覆っています（図右上を参照）。そして、高温、針やトゲで刺すような局所的な圧力、短波長の光といった侵害性刺激を受容して中枢神経系に情報を伝達し、個体の忌避行動を引き起こします。

※2. Wnt ファミリータンパク質：昆虫からマウス、ヒトに至るまで広範な生物が持つ、シグナル分子として機能する分泌タンパク質群。発生過程においては体軸形成や器官形成などを制御することで知られています。

<研究者のコメント>

栄養素は多数あり、量や組み合わせも考えると実に多様な条件を検討する必要があるため、どの栄養素が神経発達に影響を与えるのかを突き止めるのに苦労しました。私たち生き物の体の中で、栄養素が作用する仕組みには不明な点が多く残されています。今後も、栄養と個体の成長や行動との関係について研究し、食と健康をつなぐ分子基盤の理解に貢献したいと思います。(金岡泰哲、上村匡、服部佑佳子)

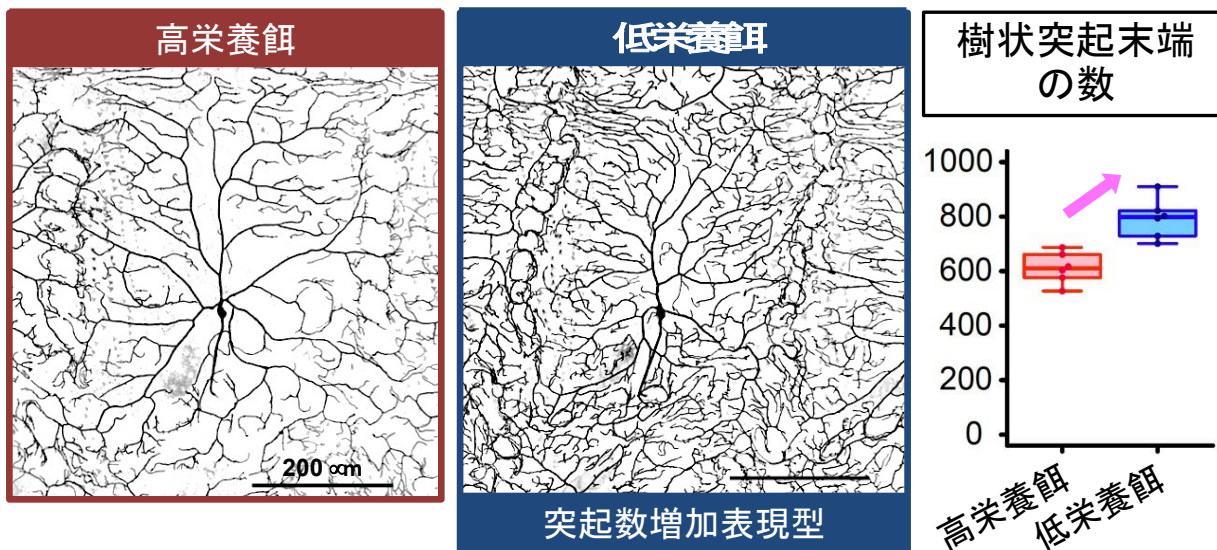
<論文タイトルと著者>

タイトル：Inter-organ Wingless/Ror/Akt signaling regulates nutrient-dependent hyperarborization of somatosensory neurons. (臓器間の Wingless/Ror/Akt シグナル伝達経路が感覚神経細胞の栄養依存的な樹状突起の分岐を制御する)

著者：Yasutetsu Kanaoka, Koun Onodera, Kaori Watanabe, Yusaku Hayashi, Tadao Usui, Tadashi Uemura*, and Yukako Hattori* (*：責任著者)

掲載誌：eLife DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.79461>

< 参考図表 >



低栄養依存的な C4da neuron の突起数増加表現型

酵母含有量の多い高栄養餌 (HYD) または酵母含有量の少ない低栄養餌 (LYD) で飼育したショウジョウバエ幼虫の C4da neuron の樹状突起の画像と、各餌条件での一細胞あたりの突起末端の数。低栄養な餌で幼虫を飼育すると、樹状突起の分岐が盛んになり、突起末端の数が増える。