

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22122008

研究課題名（和文）血管－神経相互作用を担うシグナル分子の網羅的探索

研究課題名（英文）Searching for signaling molecules in neuro-vascular interaction

## 研究代表者

榎本 和生（Emoto, Kazuo）

東京大学・理学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80300953

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 126,100,000円

研究成果の概要（和文）：ショウジョウバエの気管網と末梢神経回路網を解析モデルとして、血管（気管）-神経相互作用に介在する新規因子群の網羅的探索を行った。その結果、IgGファミリーに属する細胞接着因子であるFasII/NCAMが成虫羽原基における気管-神経相互作用に介在することにより、末梢ニューロンの救心性神経軸索投射を制御することを発見した。

研究成果の概要（英文）：To identify molecules involved in neuro-vascular interaction, we screened molecules involved in neuro-trachea interaction in *Drosophila* as a model for neuro-vascular interaction. We conducted an RNAi screen for ~100 candidate molecules and found that FasII/NCAM, an adhesion molecule of IgG superfamily, mediates interaction between trachea and axons of sensory neurons in wing disc, which likely navigates afferent axons to the central nervous system.

研究分野：発生生物学、神経科学、細胞生物学

キーワード：ショウジョウバエ 末梢感覚ニューロン 気管 伴走構造 NCAM

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含む多くの生物の末梢組織において血管網と神経網が並行して走行する伴走構造をもつことは400年以上前から記述されているが、伴走構造を制御する分子メカニズムはいまだほとんど理解されていない状況である。その1つの要因として、これまで血管研究に主として使われてきたマウスなどのモデル生物では、血管-神経伴走構造を *in vivo* レベルで可視化しながら関連する遺伝子を操作することが技術的に難しいことが挙げられる。

2. 研究の目的

本研究では、多臓器の可視化と遺伝子操作が容易であるショウジョウバエの気管網と神経網をモデルとして、血管(気管)-神経相互作用に介在する因子群を網羅的に同定することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) *in vivo* レベルにおいて気管網と神経網を同時可視化するために、異なる蛍光色(GFPとRFP)で気管網と神経網を標識したトランスジェニック個体を出し、気管網と神経網の挙動を異なる発生ステージや異なる器官において詳細な観察を行った。

(2) 次に、細胞間相互作用に介在する可能性のある約100因子(細胞接着因子、受容体、分泌因子)を抽出し、気管特異的にRNAiノックダウンを行い、気管-神経伴走構造に異常が生じるか否かを指標として評価を行った。

4. 研究成果

(1) 異なる蛍光色(GFPとRFP)羽成虫原基(wing disc)において、感覚ニューロンの救心性軸索が気管を足場として、中枢神経系へと伸長することを見出した。さらに遺伝的操作により気管を除去すると、救心性軸索の伸長もしくは方向性に異常がでることを見出した。

(2) 約100個の細胞膜結合型接着因子についてRNAiスクリーニングを行い、IgGファミリーに属する細胞接着因子であるFasII/NCAMが成虫羽原基における気管-神経相互作用に介在することにより、末梢ニューロンの救心性神経軸索投射を制御することを発見した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計17件)(すべて査読あり)

1. Yasunaga K, Tezuka A, Ishikawa N, Dairyo Y, Togashi K, Koizumi H and Emoto K: Adult *Drosophila* sensory neurons specify dendrite territories independently of dendritic contacts through the Wnt5-Drl signaling pathway.

*Genes Dev* 29: 1763-1775 (2015). doi: 10.1101/gad.262592.115.

2. Kanamori T, Yoshino J, Yasunaga K, Dairyo Y and Emoto K: Local endocytosis triggers dendrite thinning and pruning in *Drosophila* sensory neurons. *Nature Communications* 6: 6515 (2015). doi: 10.1038/ncomms7515.
3. Kanamori T, Togashi K, Koizumi H and Emoto K: Dendrite remodeling: lessons from invertebrate models. *Int Rev Cell Mol Biol* (Invited Review) 318: 1-38 (2015). doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.05.001.
4. Yang L, Li R, Kaneko T, Takle K, Morikawa KR, Essex L, Wang X, Zhou J, Xing Y, Emoto K and Ye B: Trim9 regulates activity-dependent fine-scale topography in *Drosophila*. *Curr Biol* 24: 1024-1030 (2014). doi: 10.1016/j.cub.2014.03.041.
5. Kanamori T, Kanai M, Dairyo Y, Yasunaga K, Morikawa R and Emoto K: Compartmentalized calcium transients trigger dendrite pruning in *Drosophila* sensory neurons. *Science* 340: 1475-1478 (2013). doi: 10.1126/science.1234879.
6. Kato U, Inadome H, Yamamoto M, Emoto K, Kobayashi T and Umeda M: A phospholipid flippase complex of Type IV P-type ATPase ATP8A1 and CDC50A is required for cell migration. *J Biol Chem* 288: 4922-4934 (2013). doi: 10.1074/jbc.M112.402701.
7. Sakurai A, Koganazawa M, Yasunaga K, Emoto K and Yamamoto D: Select interneuron clusters determine female choosiness in *Drosophila*. *Nature Communications* 4: 1825 (2013). doi: 10.1038/ncomms2837.
8. Eneling K, Brion L, Pinto V, Pinho MJ, Mochizuki N, Emoto K, Soares-da-Silva P and Bertorello AM: Salt-inducible kinase 1 regulates E-cadherin expression and intercellular junction stability. *FASEB J* 26:3230-3239 (2012). doi: 10.1096/fj.12-205609.
9. Lee S, Uchida Y, Emoto K, Umeda M, Kuge O, Taguchi T and Arai H: Impaired retrograde membrane traffic in a mutant CHO cell defective in phosphatidylserine synthesis. *Genes Cells* 17:728-736 (2012). doi: 10.1111/j.1365-2443.2012.01622.x.

10. Emoto K: Signaling mechanisms that coordinate the development and maintenance of dendritic fields. *Curr Opin Neurobiol* (Invited Review) 22: 805-811 (2012). doi: 10.1016/j.conb.2012.04.005.
  11. Fujioka H, Dairyo Y, Yasunaga K and Emoto K: Neural functions of matrix metalloproteinases: plasticity, neurogenesis, and disease. *Biochem Res Int* (Invited Review) 2012: 789083 (2012). doi: 10.1155/2012/789083.
  12. Morikawa R, Kanamori T, Yasunaga K and Emoto K: Different levels of the TRIM protein Asap regulate distinct axonal projections of *Drosophila* sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 19389-19394 (2011). doi: 10.1073/pnas.1109843108.
  13. Yasunaga K and Emoto K: Matrix metalloproteinases in neuronal plasticity and disease. *Matrix Metalloproteinases: Biology, Functions and Clinical Implications* (Invited Review) NOVA Bioscience Press (2011).
  14. Emoto K: The growing role of the Hippo-NDR kinase signaling in neuronal development and disease. *J Biochem* (Invited Review) 150: 133-141 (2011). doi: 10.1093/jb/mvr080.
  15. Emoto K: Dendrite remodeling in development and disease. *Dev Growth Differ* (Invited Review) 53: 277-286 (2011). doi: 10.1111/j.1440-169X.2010.01242.x. Review.
  16. Yasunaga K, Kanamori T, Morikawa R, Suzuki E and Emoto K: Dendrite reshaping of adult *Drosophila* sensory neurons requires matrix metalloproteinase- mediated modification of the basement membranes. *Dev Cell* 18: 621-632 (2010). doi: 10.1016/j.devcel.2010.02.010.
  17. Fang X, Lu Q, Emoto K and Adler PN: The *Drosophila* Furry protein interacts with Trc and is highly mobile in vivo. *BMC Dev Biol* 10: 40 (2010). doi: 10.1186/1471-213X-10-40.
- [学会発表] (計 8 件)
1. Emoto K: Local calcium signaling in dendrite remodeling. Gordon Research Conference “Dendrite: Molecules, Structure & Function” @ Ventura Beach, USA, 3/16-20, 2015.
  2. Emoto K: Sculpting nociceptive circuits in *Drosophila*. Gordon Research Conference “Molecular and Cellular Neurobiology” @ Hong Kong, 6/29-7/3, 2014.
  3. Emoto K: Genetic control of dendrite development. EMBO Conference “Development Biology of *Drosophila*” @ Crete, Greece, 6/22-29, 2014.
  4. Emoto K: The role of compartmentalized calcium signaling in dendrite development and remodeling. Gordon Research Conference “Dendrite: Molecules, Structure & Function” @ Les Diablerets, Switzerland, 5/19-24, 2013.
  5. Emoto K: Functional maturation of sensory circuits. EMBO Conference “Development Biology of *Drosophila*” @ Crete, Greece, 6/20-27, 2012.
  6. Emoto K: Genetic control of dendrite development. Symposium “Cell biology of the neuron” Annual Meeting of American Society for Cell Biology @ San Francisco, USA, 12/15-19, 2012.
  7. Emoto K: Molecular and cellular basis of dendrite development. Cold Spring Harbor Meeting Asia “Assembly, plasticity, dysfunction and repair of neural circuits” @ Suzhou, China, 10/17-21, 2011.
  8. Emoto K: How do neurons establish and maintain their unique dendritic fields? The British Developmental Biology & Cell Biology Society Annual Meeting @ London UK, 4/15-18, 2011.
- [図書] (計 13 件)
1. 榎本和生: 実験医学「特集：個性を生み出す脳神経回路ダイナミクス」33: (2015).
  2. 富樫和也・手塚茜・石川夏子・古泉博之・榎本和生: 「発達期における不要回路の選択的除去メカニズム」実験医学「特集：個性を生み出す脳神経回路ダイナミクス」33: (2015).
  3. 大領悠介・吉野次郎・榎本和生: 「Hippo pathway による神経回路構築制御と神経疾患」医学のあゆみ「特集：広がる Hippo pathway 研究—癌から各種疾患へ」235: 1051-1055 (2014).
  4. 榎本和生: 第 15 章「遺伝子は脳の設計図か？」遺伝学の謎 (共著) 悠書館 (2014)
  5. 金森崇浩・榎本和生: 「局所性カルシウムシグナルによる樹状突起の選択的除去メカニズム」実験医学 31: 2603-2606 (2013).
  6. 金井誠・橋本大輝・木下裕介・榎本和生: 「神経-血管ワイヤリング研究のための古

- くて新しいモデル生物ショウジョウバエ」  
血管医学 14: 267-272 (2013).
7. 榎本和生：第6章「ニューロンの機能分化と樹状突起パターンニング」脳の発生学（共著）化学同人 90-104 (2013).
  8. 榎本和生：「生体膜」等 遺伝学図鑑（共著）悠書館 (2013).
  9. 藤岡洋美・泉あやか・榎本和生：「Hippo pathway が制御する多彩な細胞機能」細胞工学 特集 Hippo Pathway：癌・細胞死・再生の新たな鍵を握る器官サイズ制御シグナル 30: 918-922 (2011).
  10. 古泉博之・榎本和生：「神経入力による脳神経回路の成熟と疾患」ファルマシア 47: 306-310 (2011).
  11. 安永桂一郎・榎本和生：「樹状突起リモデリングを規定する細胞外マトリックス分解機構」細胞工学 29: 480-481 (2010).
  12. 榎本和生：「神経ネットワーク再編の鍵を握る細胞外マトリックス分解機構」生化学「特集：細胞外プロテオリシス研究の最前線」82: 972-978 (2010).
  13. 榎本和生：「記憶・学習の形成と維持を司るエピジェネティック機構」医学のあゆみ「特集：エピゲノム研究最前線」235: 1051-1055 (2010).

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

榎本 和生 (Emoto, Kazuo)  
東京大学・大学院理学系研究科・教授  
研究者番号：80300953

### (2) 研究分担者

古泉 博之 (Koizumi, Hiroyuki)  
東京大学・大学院理学系研究科・助教  
研究者番号：10334335

金井 誠 (Kanai, Makoto)  
大阪バイオサイエンス研究所・神経細胞生物学部門・研究員  
研究者番号：50598034

金森(森川) 麗 (Kanamori-Morikawa, Rei)  
大阪バイオサイエンス研究所・神経細胞生物学部門・研究員  
研究者番号：50534575