

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 18 日現在

機関番号：14301

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：22115006

研究課題名（和文）遺伝学的摂動を用いた樹状突起ジオメトリーの演算原理の追究

研究課題名（英文）Controls of dendritic arbor geometry and processing of inputs

研究代表者

上村 匡（Uemura, Tadashi）

京都大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：80213396

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 93,200,000円

研究成果の概要（和文）：神経細胞の樹状突起は、感覚入力やシナプスを介する入力を受け取り、その情報を処理する神経突起である。ショウジョウバエの一次感覚ニューロンであるClass IV dendritic arborization neuron (Class IV neuron) をモデル細胞として、その樹状突起の幾何学的形態（ジオメトリー）を調節する遺伝子プログラムを解明した。そして、Class IV neuronが個体の生存を危険にさらす種々の侵害性刺激（高温、強度の圧力、あるいは短波長光）に応答し、刺激毎に定型的な運動パターンが出力するメカニズムを提唱した。

研究成果の概要（英文）：Neurons receive sensory or synaptic inputs that strike on their dendritic arbors. We employed *Drosophila* Class IV dendritic arborization neuron (Class IV neuron) to study form and function of the arbors. Self-avoidance of dendritic branches is one of remarkable morphological features of dendritic arbors, and we showed that this self-avoidance requires a novel complex of the seven-pass transmembrane cadherin Flamingo (Fmi) and a LIM domain protein Espinas (Esn). We also performed genome-wide analyses and unraveled genetic programs that produce neuronal subtype-selective morphological traits, such as directional control of dendritic branch extension and overall arbor size. Furthermore, we examined responses of Class IV neurons to sensory inputs at molecular, cellular, and behavior levels, and proposed underlying mechanisms by which Class IV neurons function as somatosensory polymodal nociceptors responsible for noxious thermal, mechanical, and light sensation.

研究分野：分子発生遺伝学 神経生物学

キーワード：樹状突起 神経回路 感覚神経 ショウジョウバエ

1. 研究開始当初の背景

ショウジョウバエ幼虫の体表感覚細胞である Class IV dendritic arborization (da) neuron (Class IV neuron) は、個体の生存を危険にさらす侵害性刺激(高温、強度の圧力、そして短波長光)を受容し、忌避行動を惹起させる。Class IV neuron は固有の幾何学的形態(ジオメトリー)をもつ樹状突起を発達させており、これは、刺激の物理的な特性(有効面積、強度、時間変化率など)に最適化したジオメトリーを進化の結果獲得したためと想像される。しかしそのジオメトリーを調節する遺伝子プログラムには、不明な点が多かった。また、Class IV neuron が刺激に対してどのように応答し、刺激毎に選択的な定型的な運動パターンが出力されるのかも、ほとんど明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

Class IV neuron の樹状突起ジオメトリーの背景にある遺伝子プログラムを、分子遺伝学的手法に加えて、ゲノムワイドなアプローチを採用して明らかにする。また、Class IV neuron が刺激に対してどのように応答し、運動パターンが出力されるのかを解明する。

3. 研究の方法

樹状突起ジオメトリーの特徴を攪乱させる突然変異を分離し、原因遺伝子の機能を解析する。また、ジオメトリーを調節する転写調節プログラムを解明する。一方で、感覚刺激とその応答との入出力を定量的に解析する実験系を構築し、Class IV neuron が行う演算の実体を明らかにする。

4. 研究成果

(1) Class IV neuron の樹状突起は、互いに交差することなく受容野を覆うパターンを形成する。7 回膜貫通型カドヘリン Flamingo (Fmi) の機能減弱型変異体では、この樹状突起交差忌避に異常があることを明らかにした。そして Fmi と、Fmi のカルボキシル側末端の細胞内領域結合する LIM-PET ドメインタンパク質 Espinas (Esn) が協調して樹状突起交差忌避を調節していることを明らかにした(Matsubara et al., 2011)。

(2) ゲノムワイドな手法を用いて、樹状突起ジオメトリーの特徴を生み出す転写調節プログラムを明らかにした。Class IV neuron が分化する際には、この細胞タイプに特異的な遺伝子を発現する一方で、他の神経細胞のタイプと共通の遺伝子の、発現レベルを調節することで、選択的な形態的特徴が生み出されていることを示した(Hattori et al., 2013)。

(3) 体の大きさの変化に合わせて、樹状突起のサイズを制御させるのに重要な役割果たす、CHORD 遺伝子を発見した。CHORD タンパク質は Tor complex 2 (TORC2) を介して栄養条件あるいは体の大きさを感じ、神経細胞のサイズを制御していることを見出

した(Shimono et al., 2014)。

(4) Class IV neuron は、侵害性の熱刺激・機械刺激・光刺激のすべてに応答性を示す。しかも、このニューロンの神経活動を介して、熱刺激は体を頭尾軸の周りに回転させる特殊な防御行動を誘発するのに対し、光刺激は歩行方向を転換する忌避行動を惹起する。すなわち、単一のニューロンが、少なくとも2つの異種感覚刺激を弁別的に符号化し、2種の独立した指令信号を発生させるという顕著な性質を持つ。この弁別的符号化機構を明らかにするため、精密に調節した感覚刺激下で、Class IV neuron の発火パターンと細胞内カルシウム応答とを同時計測することにより、刺激の符号化過程を詳細に解析した。その結果、侵害性熱刺激により特殊な発火パターン(“burst-and-pause”型発火パターン)が形成されることを発見した。この発火パターンは、電位依存性カルシウムチャネルを必要とする樹状突起カルシウム上昇を伴うことから、カルシウム性スパイク依存的に形成されることが強く示唆された。さらに、このカルシウムチャネルの活性は、熱刺激に対する防御行動に必須である一方、光忌避行動には必須でないことを見出した。以上の結果から、“burst-and-pause”型発火パターンを侵害性熱刺激の弁別的な指令信号として中枢に伝達することにより、特定の行動を惹起しているとの仮説を提唱した(Terada et al., 投稿中)。

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10件)

1. 服部佑佳子、上村匡、神経細胞の個性を生み出す転写調節ネットワーク。生体の科学65,472-473, doi:10.11477/mf.2425200045 (2014). (査読有)
2. Yuta Takayama, Reina E. Itoh, Taiichi Tsuyama & Tadashi Uemura. Age-dependent deterioration of locomotion in *Drosophila melanogaster* deficient in the homologue of amyotrophic lateral sclerosis 2. *Genes to cells: devoted to molecular & cellular mechanisms* 19, 464-477, doi:10.1111/gtc.12146 (2014). (査読有)
3. Kohei Shimono, Kazuto Fujishima, Takafumi Nomura, Masayoshi Ohashi,

- Tadao Usui, Mineko Kengaku, Atsushi Toyoda & Tadashi Uemura. An evolutionarily conserved protein CHORD regulates scaling of dendritic arbors with body size. *Scientific reports* 4, 4415, doi:10.1038/srep04415 (2014). (査読有)
4. Yukako Hattori, Tadao Usui, Daisuke Satoh, Sanefumi Moriyama, Kohei Shimono, Takehiko Itoh, Katsuhiko Shirahige & Tadashi Uemura. Sensory-neuron subtype-specific transcriptional programs controlling dendrite morphogenesis: genome-wide analysis of Abrupt and Knot/Collier. *Developmental cell* 27, 530-544, doi:10.1016/j.devcel.2013.10.024 (2013). (査読有)
 5. Taiichi Tsuyama, Jun-ichi Kishikawa, Yong-Woon Han, Yoshie Harada, Asako Tsubouchi, Hiroyuki Noji, Akira Kakizuka, Ken Yokoyama, Tadashi Uemura & Hiromi Imamura. In vivo fluorescent adenosine 5'-triphosphate (ATP) imaging of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* by using a genetically encoded fluorescent ATP biosensor optimized for low temperatures. *Analytical chemistry* 85, 7889-7896, doi:10.1021/ac4015325 (2013). (査読有)
 6. Daisuke Satoh, Ritsuko Suyama, Ken-ichi Kimura & Tadashi Uemura. High-resolution in vivo imaging of regenerating dendrites of *Drosophila* sensory neurons during metamorphosis: local filopodial degeneration and heterotypic dendrite-dendrite contacts. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms* 17, 939-951, doi:10.1111/gtc.12008 (2012). (査読有)
 7. Daisuke Matsubara, Shin-ya Horiuchi, Kohei Shimono, Tadao Usui & Tadashi Uemura. The seven-pass transmembrane cadherin Flamingo controls dendritic self-avoidance via its binding to a LIM domain protein, Espinas, in *Drosophila* sensory neurons. *Genes & development* 25, 1982-1996, doi:10.1101/gad.16531611 (2011). (査読有)
 8. Satoko Hakeda-Suzuki, Sandra Berger-Muller, Tatiana Tomasi, Tadao Usui, Shin-ya Horiuchi, Tadashi Uemura & Takashi Suzuki. Golden Goal collaborates with Flamingo in conferring synaptic-layer specificity in the visual system. *Nature neuroscience* 14, 314-323, doi:10.1038/nn.2756 (2011). (査読有)
 9. Daichi Sato, Kaoru Sugimura, Daisuke Satoh & Tadashi Uemura. Crossveinless-c, the *Drosophila* homolog of tumor suppressor DLC1, regulates directional elongation of dendritic branches via down-regulating Rho1 activity. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms* 15, 485-500, doi:10.1111/j.1365-2443.2010.01399.x (2010). (査読有)
 10. Kohei Shimono, Kaoru Sugimura, Mineko Kengaku, Tadashi Uemura & Atsushi Mochizuki. Computational modeling of dendritic tiling by diffusible extracellular suppressor. *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms* 15, 137-149,

doi:10.1111/j.1365-2443.2009.01367.x
(2010). (査読有)

〔学会発表〕(計5件)

1. Tadashi Uemura, Making a sensory system: a transcriptional program, scaling growth, and polymodality, ICOB Seminar, 2014.12.22, Taipei(Taiwan)
2. 小野寺 孝興, 痛覚受容ニューロンはCa²⁺スパイクを介した特異的発火パターンの生成により逃避行動を制御する. 第37回日本分子生物学会年会, 2014.11.25, 横浜.
3. 碓井 理夫, 侵害覚ニューロンの刺激受容と情報統合メカニズム. 第37回日本神経科学大会, 2014.9.12, 横浜.
4. Tadashi Uemura, An evolutionarily conserved protein CHORD regulates scaling of dendritic arbors with body size. Behavioral Neurogenetics of larval Drosophila: Molecules, Circuits, Computation & Robotics. 2014.3.11, Atami.
5. Tadashi Uemura, Linking body size to morphology of neuronal dendritic arbors in adults. ASCB Annual Meeting, 2013.12.15, New Orleans(USA).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況(計0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等
日本発生物学会 HP
日本の発生学を知る写真シリーズ | 上村研究室 (1)
<http://www.jsdb.jp/leaders/post-19.html#000277>

日本の発生学を知る写真シリーズ | 上村研究室 (2)

<http://www.jsdb.jp/leaders/post-20.html#000278>

上村研究室 HP 研究内容まとめ2

<http://www.cellpattern.lif.kyoto-u.ac.jp/research/long1/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上村 匡 (UEMURA, Tadashi)

京都大学大学院・生命科学研究科・教授

研究者番号 : 80213396

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

碓井 理夫 (Usui, Tadao)

京都大学大学院・生命科学研究科・助教

研究者番号 : 10324708