



平成30年8月23日

## 脳の形成過程においてノイズを除去する仕組みを発見

金沢大学 新学術創成研究機構の佐藤純教授，北海道大学大学院 理学研究院の栄伸一郎教授らの共同研究グループは，**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，脳の形成過程において生じるノイズを除去する仕組みを明らかにしました。**

脳のような複雑な組織が形成される過程は多くの遺伝子によって制御されています。しかし，これら遺伝子の働きはさまざまなノイズによって乱されることから，正確に脳を形成するためにはノイズを除去する必要があります。微弱なノイズの効果を網羅的に調べることは困難ですが，本研究では，比較的単純なショウジョウバエの脳を対象に，数理モデルを用いた解析と実際の脳を用いた実験を組み合わせることで，細胞内情報伝達経路である Jak/Stat (※1) がノイズを無効化し，正確な脳形成を保証していることを明らかにしました。

脳をはじめ，さまざまな組織は幹細胞と呼ばれる「種」のような働きをする細胞がさまざまな種類の細胞を生み出すことによって形成されます。形成過程の脳において Jak/Stat の働きを弱めると，脳の神経細胞を生み出す神経幹細胞 (※2) が乱雑に形成することから，Jak/Stat は神経幹細胞の形成過程においてノイズを除去していることが示唆されました。Jak/Stat は哺乳類の大脳皮質における神経幹細胞や，万能幹細胞である ES 細胞，および他のさまざまな臓器の幹細胞においても同様にノイズを除去している可能性が考えられます。本研究によって明らかとなった Jak/Stat の作用機構，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さまざまな幹細胞の研究に対しても応用できるものと期待されます。

本研究成果は，2018年8月20日午前10時（英国時間）に英国科学誌「*Scientific Reports*」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

大学院 理学研究院

教授

栄 伸一郎 (えい しんいちろう)

博士研究員

田中 吉太郎 (たなか よしたろう)

(現 はこだて未来大学システム情報科学部 講師)

電子科学研究所

教授

長山 雅晴 (ながやま まさはる)

【研究の背景】

脳のような複雑な組織が形成される過程は多くの分子、遺伝子、細胞によって制御されていますが、これらの働きはさまざまなノイズによって乱されています。なぜなら遺伝子の活性を制御する分子同士はランダムに衝突しているからです。また、細胞の位置が外界からの力によって変化するなど、環境からのストレスもノイズの原因となります。正確に脳を形成するためには、これらノイズの影響を取り除く仕組みが必要となります。

しかし、生体内において生じるノイズの効果を調べることは困難で、これまでノイズを除去するメカニズムの研究はあまり進んでいませんでした。本研究では、比較的単純なショウジョウバエの脳の形成過程に注目し、かつ脳の形成過程を数式に置き換えた数理モデルを用いてノイズの影響を取り除くメカニズムの解明に取り組みました。

具体的には、ショウジョウバエの脳において見られる「分化の波」Proneural Wave (※3) という現象に着目しました。さまざまな組織は幹細胞と呼ばれる「種」のような働きをする細胞がさまざまな種類の細胞を生み出すことによって形成されます。脳においては規則正しく配置された神経幹細胞が多数の神経細胞を生み出します(図1左)。形成過程のショウジョウバエの脳においては、まず上皮細胞(四角い細胞)のみが存在していますが、これが1列ずつ規則正しく順番に神経幹細胞に変化していきます(丸い細胞)。このようなProneural Waveの進行を制御するメカニズムがこれまで明らかにされ、このメカニズムを数式に置き換えた数理モデルも私たちによって構築されました。しかし、従来の数理モデルには問題

がありました。それは、微弱なノイズを加えると無秩序に神経幹細胞が形成し、規則正しい神経幹細胞のパターンが得られなくなってしまうという問題です(図2上)。このように、ノイズ耐性を持たず、ノイズに弱かった従来のモデルを改良することからこの研究が始まりました。

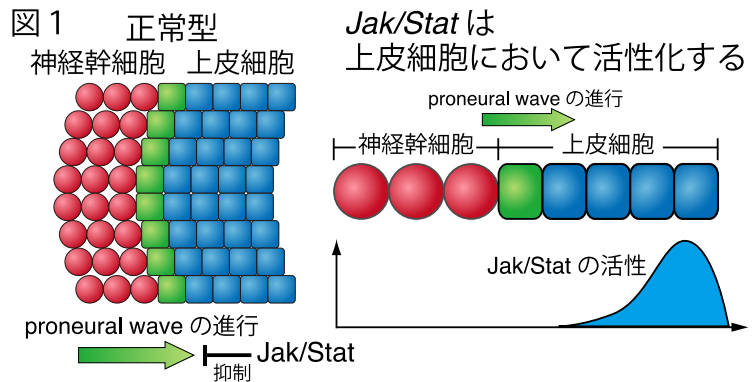
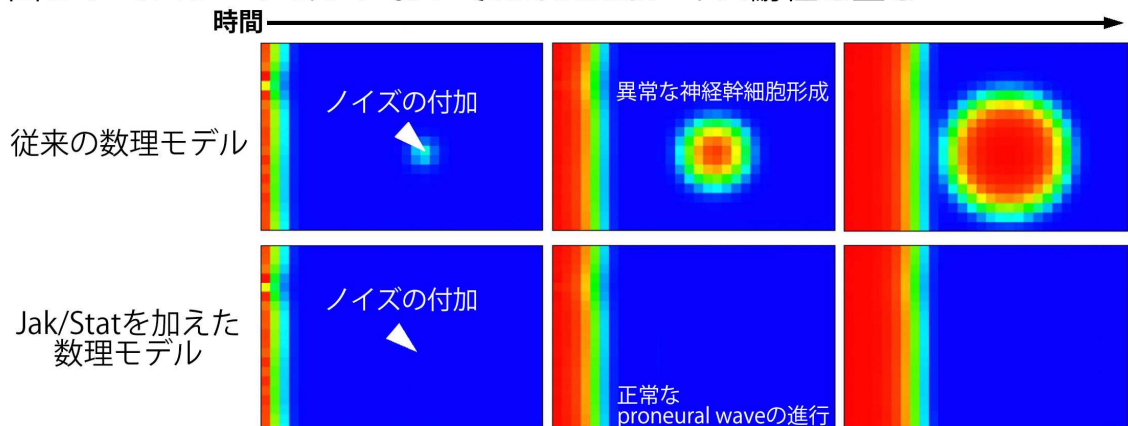


図2 シミュレーションにおいてJak/Statはノイズ耐性を生む



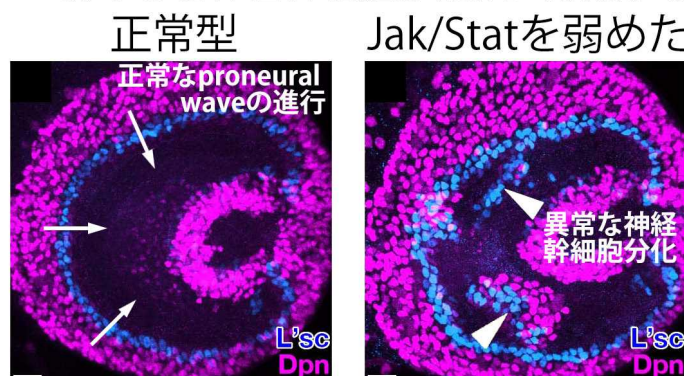
### 【研究成果の概要】

生体内においてノイズの効果は微弱だと考えられるため、実験的にノイズを除去する仕組みを明らかにすることは困難です。そこで、本共同研究グループは既に構築されていた数理モデルを用いて、ノイズを除去するメカニズムの実体がどのようなものであるか検討しました。

ノイズを除去する候補となる因子として細胞内情報伝達因子である Jak/Stat が考えられました。Jak/Stat は Proneural Wave が到達する以前の上皮細胞において活性化しており、この働きによって Proneural Wave の進行速度が抑制されていることが既に知られていました(図 1)。この Jak/Stat がノイズの除去にも関与しているのではないかと考え、Jak/Stat の働きを実験的事実に基づいて数理モデルに組み込みました。その結果、従来の数理モデルにノイズを加えると神経幹細胞が乱雑に分化しますが(図 2 上)、Jak/Stat を加えると乱雑な分化が抑制され、規則正しく Proneural Wave が進行しました(図 2 下)。このことは、Jak/Stat がノイズの除去において重要な働きをしていることを示唆します。

しかし、コンピューターシミュレーションによって得られた結果が生体内における実際のメカニズムを反映しているかどうかはわかりません。そこで、実際のショウジョウバエの脳において Jak/Stat の働きを弱めてみたところ、神経幹細胞が乱雑に形成するという現象が見られました(図 3)。このことから、Jak/Stat はショウジョウバエの神経幹細胞の形成過程においてノイズを除去し、正確な神経幹細胞の分化を保証していることが示されました。

図 3 生体内において Jak/Stat の働きを弱めると神経幹細胞が乱雑に形成する



### 【本研究成果で明らかにしたこと】

1. Proneural Wave の数理モデルに Jak/Stat の働きを組み込むことで、ノイズ耐性が得られることが分かった。
2. 実際の脳において Jak/Stat の働きを弱めると、ノイズの影響が顕在化し、神経幹細胞が乱雑に分化した。
3. Jak/Stat シグナルがノイズの影響を除去し、神経幹細胞の正確な分化を保証していることを明らかにした。

### 【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。本研究では数理モデルによってノイズ除去機構の実体を予測し、その正しさを実

験によって検証しました。

Jak/Stat は進化的に保存されたシグナル伝達系で、ショウジョウバエだけではなくマウスやヒトの幹細胞においても重要な役割を果たします。従って、哺乳類の脳皮質における神経幹細胞や、万能幹細胞である ES 細胞、および他のさまざまな臓器の幹細胞においても同様にノイズを除去している可能性が考えられます。本研究によって明らかとなった Jak/Stat の作用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、さまざまな生命現象の研究に対しても応用できるものと期待されます。

### 【用語解説】

#### ※1 Jak/Stat

細胞外からの信号を細胞内に伝える情報伝達経路で、幹細胞の形成・維持において重要な役割を果たす。

#### ※2 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。

#### ※3 「分化の波」 Proneural Wave

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。Proneural Wave はショウジョウバエの脳の形成過程において見られる分化の波の一種である (図 1)。

本研究は、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)、科学研究費補助金、物質・デバイス領域共同研究拠点、武田科学財団などの援助によって得られました。

\* \* \* \* \*

雑誌名 : *Scientific Reports*

論文名 : JAK/STAT guarantees robust neural stem cell differentiation by shutting off biological noise

(Jak/Stat は生物学的なノイズの効果を抑制することで安定した神経幹細胞分化を保証する)

著者名 : Yoshitaro Tanaka\*, Tetsuo Yasugi\*, Masaharu Nagayama, Makoto Sato and Shin-ichiro Ei

(田中吉太郎, 八杉徹雄, 長山雅晴, 佐藤純, 栄伸一郎)

\*田中, 八杉は同等に貢献した。

掲載日時 : 2018 年 8 月 20 日午前 10 時 (英国時間)

URL : <http://www.nature.com/articles/s41598-018-30929-1>

-----  
【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

北海道大学大学院 理学研究院  
教授 栄 伸一郎 (えい しんいちろう)  
TEL : 011-706-4824(直通) Fax : 011-727-3705  
E-mail : Eichiro@math.sci.hokudai.ac.jp

【広報担当】

金沢大学総務部広報室広報係  
嘉信 由紀  
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