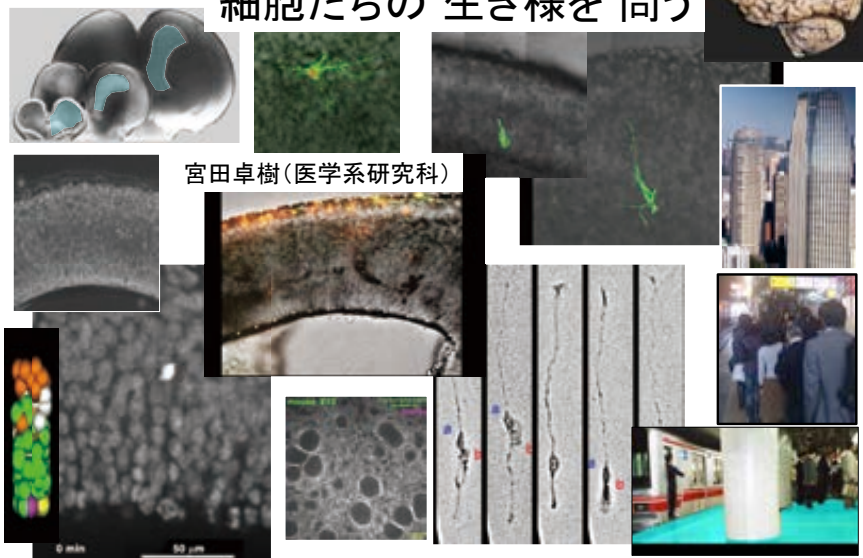


脳はどうやって できるだろう？

細胞たちの 生き様を 問う



宮田卓樹(医学系研究科)

高知医大卒 → 耳鼻咽喉科医2年 → 基礎研究へ(ずっと「脳のおいたち」問うてきた).
 名大医学科(2004~)での講義は「人体器官の構造(=解剖学, 含 発生学)」を担当



オトナの脳

「塊」との印象
 を与える「完成形」

脳の形成とは

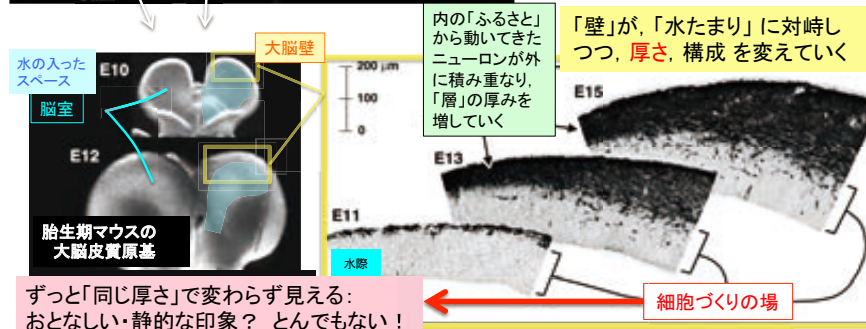


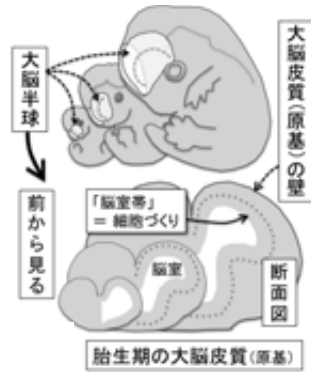
脳の形成とは

水の入った風船



「ろくろまわし 動画の逆再生」風？





スライスづくり

コラーゲンゲルに埋めて

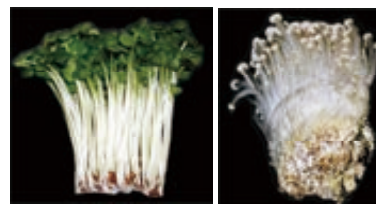


ニューロンたちのふるまい例

入力受け取りのための枝(樹状突起)と出力のためのファイバー(軸索)を伸ばす

神経幹細胞(脳の母細胞・親細胞)が分裂し、子孫細胞(ニューロンや幹細胞)が生まれる

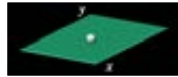
3D, 脳の壁の中でのありのままの姿



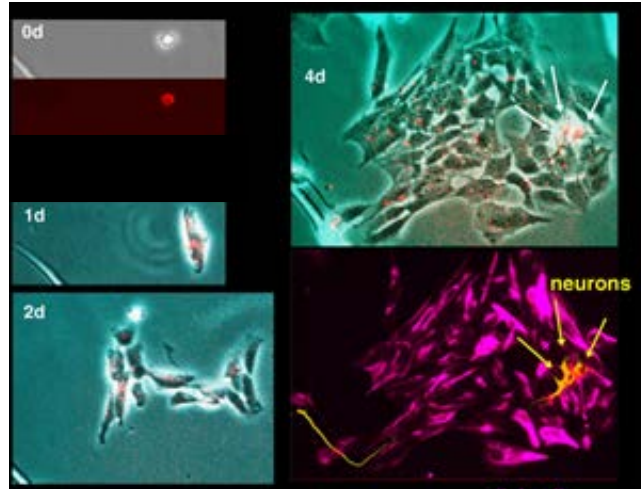
ひとつの母細胞

Miyata et al., Neuron 31, 727-741, 2001;
Miyata et al., Development 131, 3133-3145, 2004;
Ochiai et al. Mol. Cell. Neurosci. 40, 225-233, 2009





「本来長い形をしていた母細胞」を取り出して2次元培養



ひとつの親細胞とその子らを見た

すべての細胞を見た
真逆向きの(対向する)流れたちが、所狭しと、ひしめく

全員の核を見た

Okamoto et al., Nat. Neurosci. 16, 1556-1566, 2013

「分裂」は、染色体の分割で分かる

未分化な神経前駆細胞(幹細胞)が分裂する様子

スライス培養

DNA複製終了した親細胞の核

娘細胞2つの核

脳室面 (apical面)

分裂

水際

大脳皮質形成の「生産物流」と「クラウドダイナミクス」

胎生期の脳原基

時間空間の制約の中で、細胞づくりが大規模に求められる現場にも、システムレベルの生産物流戦略が ありはしないか?

そして湧いた2つの視点が、...

運び入れ、生産、運び出し: 安全に、効率的に

親の分裂 = 子の誕生

ひとつの親細胞とその子らを見た

スライス培養

大規模なものづくり

運び出し

運び入れ

娘細胞2つの核

DNA複製終了した親細胞の核

材料

製品

5 μm 奥で水平断面視

全員の境界を見た

「分裂」は、「まる1つがまる2つに」で分かる

Shinoda et al. PLOS Biol. 16: e2004426, 2018

産地・工場

脳室面 (apical面)

生産

水際

(1) Crowd dynamics (management)

<https://www.crowddynamics.com> ヒト、クルマの安全で効率的な動きかし方(戦略)

至適(無駄ない・安全な)スペース使用

Crowd Dynamics, Volume 1: Theory, Models, and Safety Problems (Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology) – 2019/2/5

Livio Gibelli (編集), Nicola Bellomo (編集)

© 2019 Springer Nature Switzerland AG.

7-4 事故防止のための安全対策

(1) ハード面の対策—設計段階における技術的手法—

1) ボトルネックを避けない

道路の途中に階段や出入口、交差点があるとかで道路の幅

164 第7章 事故発生メカニズムと安全対策

群集安全工学 岡田光正. 鹿島出版会 2011年

問題 安全, 効率 ----- 「細胞づくり現場」にも必要

「ボトルネック」, 「将棋倒し」

手法 観察, 追跡, 定量, シミュレーション, 実験 ----- 細胞相手と同じ



(2) Production logistics

「生産物流」

Fundamentals of Production Logistics 表紙画像

ものづくりメーカーの浮沈

どの企業も、物流の安全・効率・持続可能性のために必死に努力

© 2019 Springer Nature Switzerland AG.

安全 効率

材料と製品

「細胞づくり現場」にも通じる

著作権上の都合により、こちらに挿入されていた画像を削除しました

生産ラインの画像

<http://www.mcsworld.com/Production-logistics,408.html>

著作権上の都合により、こちらに挿入されていた画像を削除しました

TOYOTA Production Systemの画像

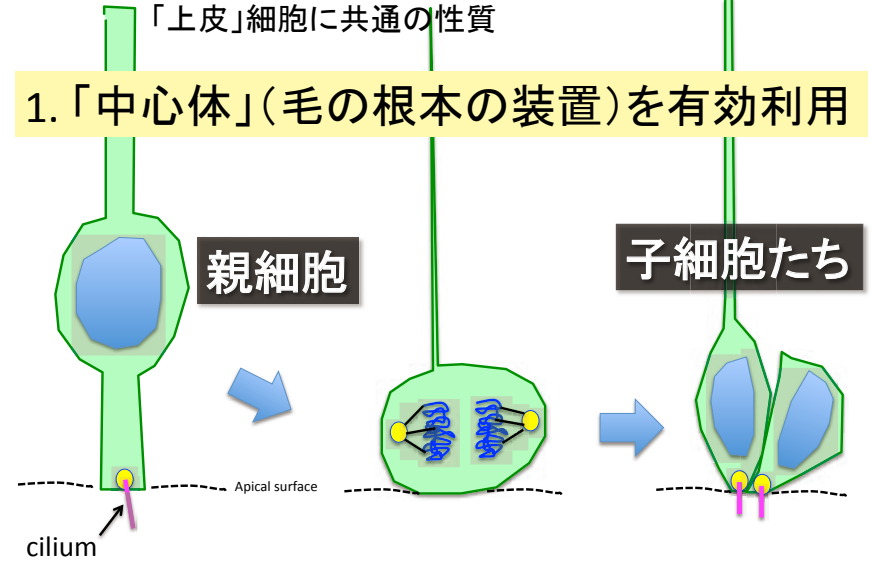
<https://kanbanzone.com>



なぜ「脳の母細胞」は、「水際で分裂する」のか？

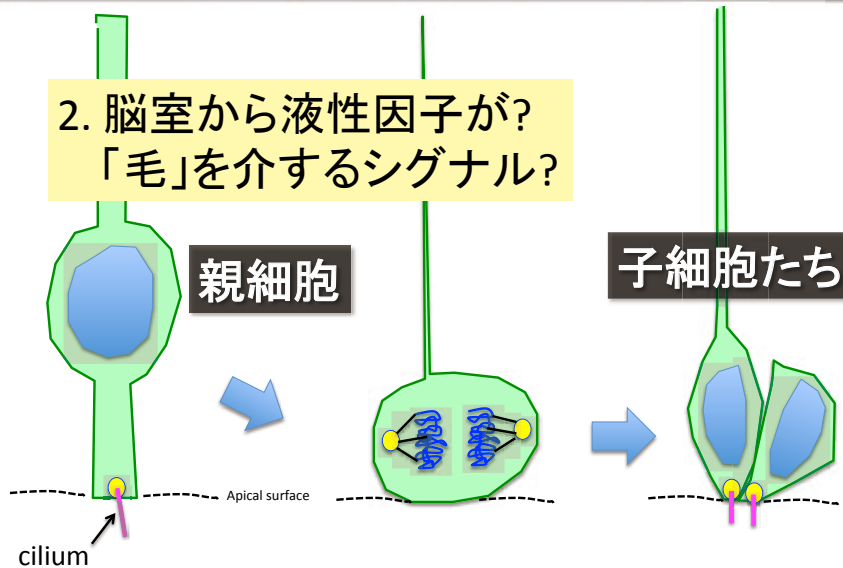
「上皮」細胞に共通の性質

1. 「中心体」(毛の根本の装置)を有効利用



なぜ「脳の母細胞」は、「水際に居る・面する」のか？

2. 脳室から液性因子が「毛」を介するシグナル？



脳原基が 神経前駆細胞に 核を反復させている 意義は？

I.H.M. Smart (J. Anat. 1973 など論文多数)

頭蓋骨により拡大(横広がり)は厳しく制限
 ② 脳室面の広さは限られている
 ① 未分化前駆細胞は、水際で分裂する(上皮細胞の特性)

限りのある「水際面」当たりの分裂頻度を最大に！
 前駆細胞たちを、とてもうまく使いこなして
 cf. 「長篠の戦い」 織田・徳川軍：鉄砲隊を3列に、最前列で常に砲火、武田軍を破る。火縄準備は後ろで
 cf. 「多毛作」

「準備」(非生産期)は、「奥」で。S期(とその前後)

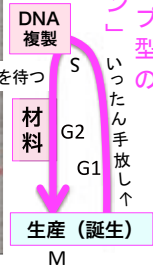
無数 すこしずつ時間をずらして束ね合わせ

脳原基は、最大数の前駆細胞を 最高密度で保有

おおぜいによる入れ替わり立ち替わりの分裂を水際でさせ

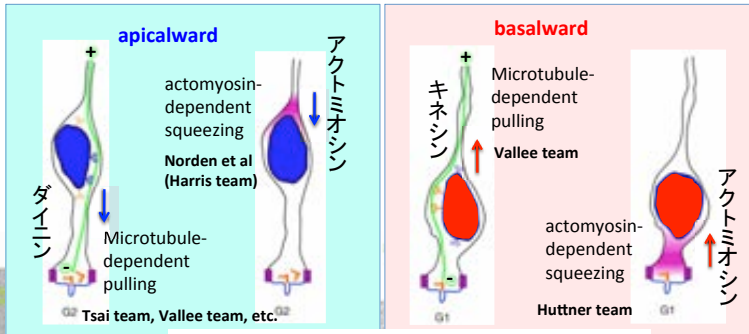
最大頻度な(とぎれのない)「生産」

水際

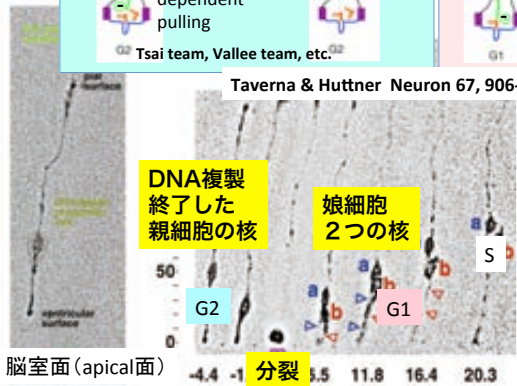


「生産ライン」の「アメラン・お手玉風な、ヘアピンループ型」の「生産ライン」の「いったん手放し↑」

生産性向上



Taverna & Huttner Neuron 67, 906-914, 2010 を改変



それぞれの前駆細胞内で核移動にあずかるしくみ
2010年頃までに一定程度明らかにされた

素過程としての細胞内機構
個別のうごき: 2010年頃までに一定程度明らかに

団体・リレー種目: 組み合わせ, バトンタッチ, 等々を競う

全く別の競技 (問われたことのない・別のクエスチョン)

どううまく 束ねられているのか? 協調・協働しているのか?

「3つの工夫」見つけた

異なる・無数の「生産ライン」たち

脳原基の壁 脳室面 付近

細胞密集空間の物理的状況

化学的特性

ちぢまるちぢからのせいで 細胞誕生地 せまい

せまいので危険

したがって「出」が重要

面全体では、伸縮包帯あるいはストッキングのように狭くなるう、縮もうと

外科的な 応力 解放テスト 縮まり力の発揮, わかる

① 一つの「頂点」をレーザーで切ると、遠心的に引っ張られる

② 大脳原基の壁をスライスすると、アピカルに向けて曲がる、巻く

アピカル突起先端は、カドヘリンでお互いに接着しつつ、アクチンで求心的に収縮

「横並んだ2つ」による競合?

しかし、出口狭い 1つ通れるかどうか

ボトルネック

親細胞は、ヨコ膨らみ・ヨコ割れて、子細胞2つをつくる。

「工夫その1」

兄弟細胞の核は、
順に動き出る
(交通量を分散、
物理的競合の回避)



Shinoda et al.
PLOS Biol. 16:
e2004426, 2018

解決策

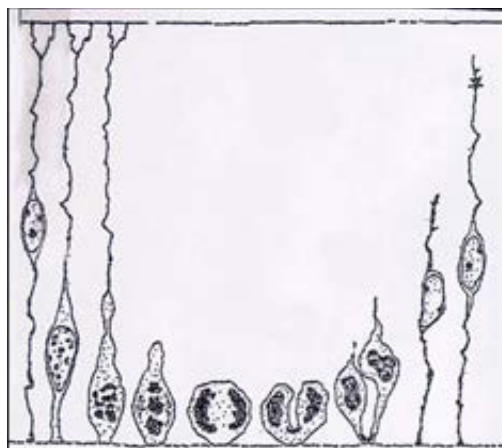
時差出勤



秋田県HP

<https://www.pref.akita.lg.jp/pages/archive/2340V>
2019年9月17日アクセス

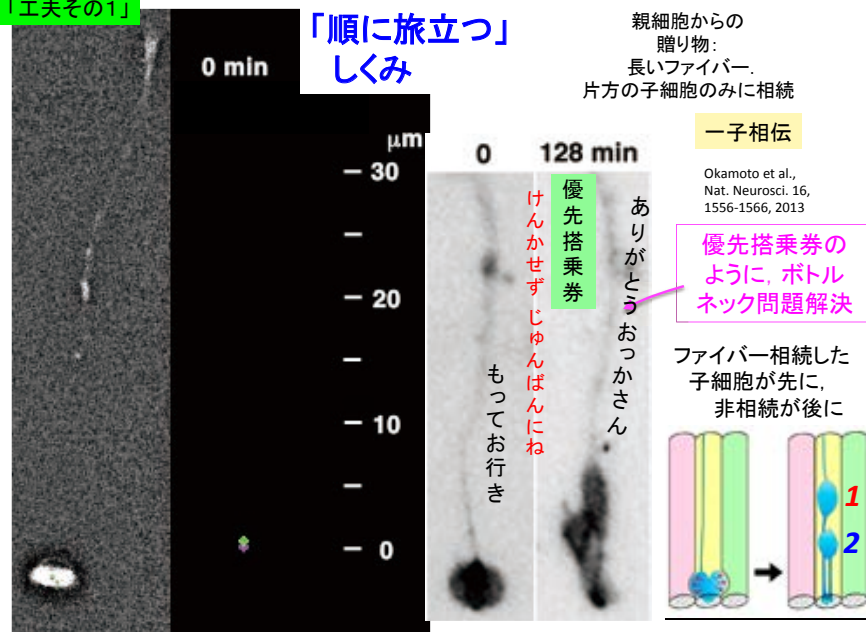
遅い時間



Hind and Ruffett,
Z. Zellforsch. 115,
226-264, 1971

「工夫その1」

「順に旅立つ」
しくみ



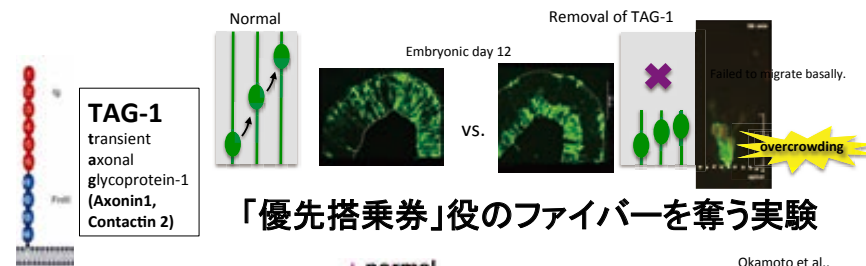
親細胞からの
贈り物:
長いファイバー。
片方の子細胞のみに相続

一子相伝

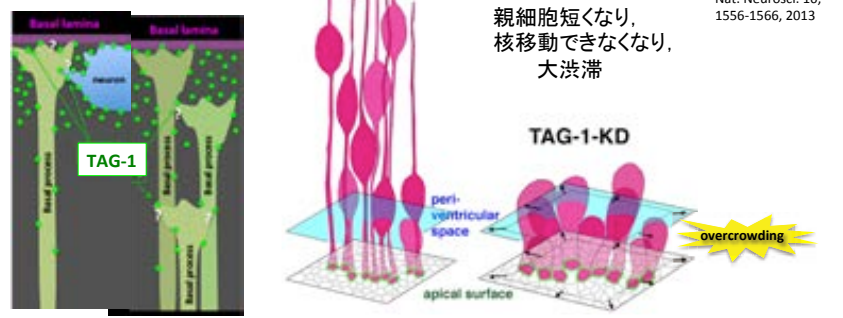
Okamoto et al.,
Nat. Neurosci. 16,
1556-1566, 2013

優先搭乗券の
ように、ボトル
ネック問題解決

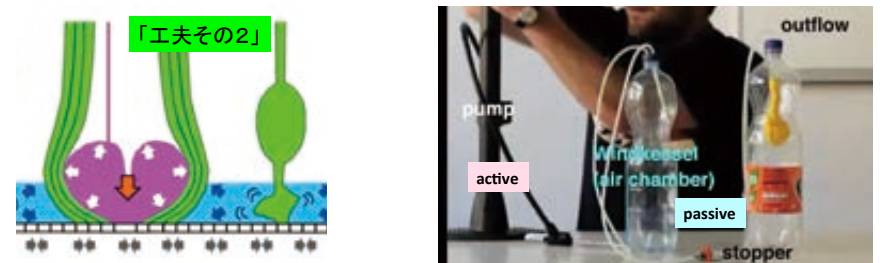
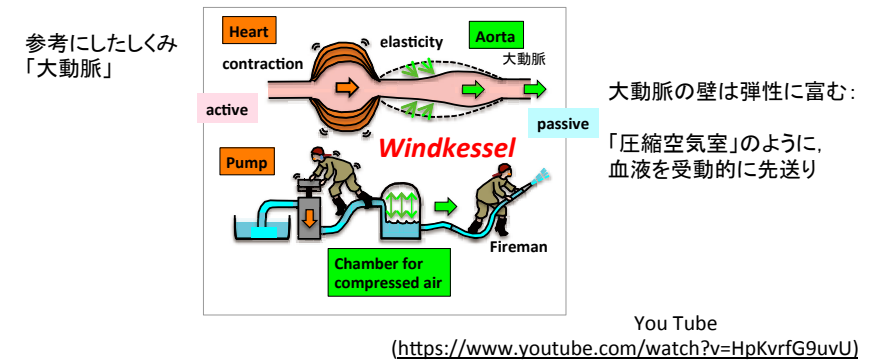
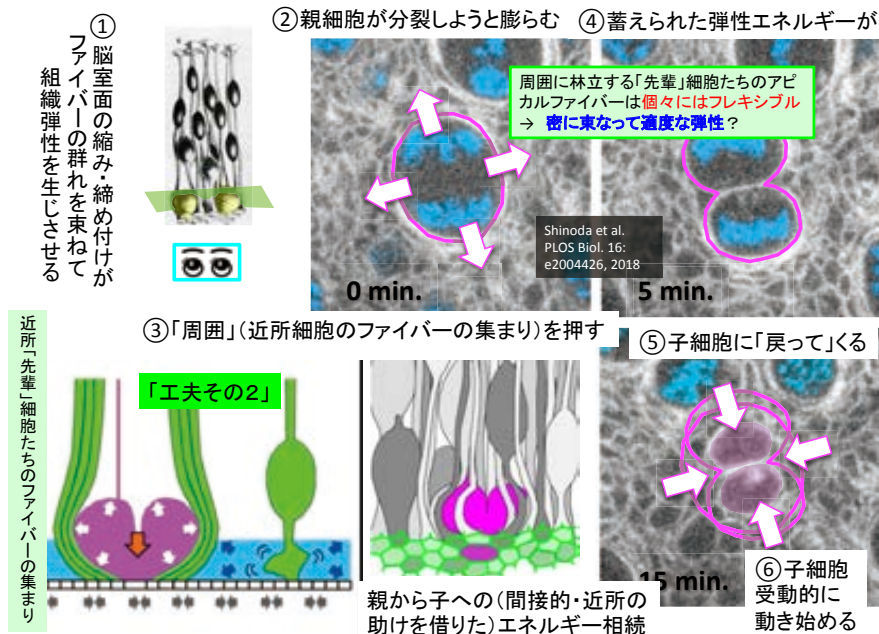
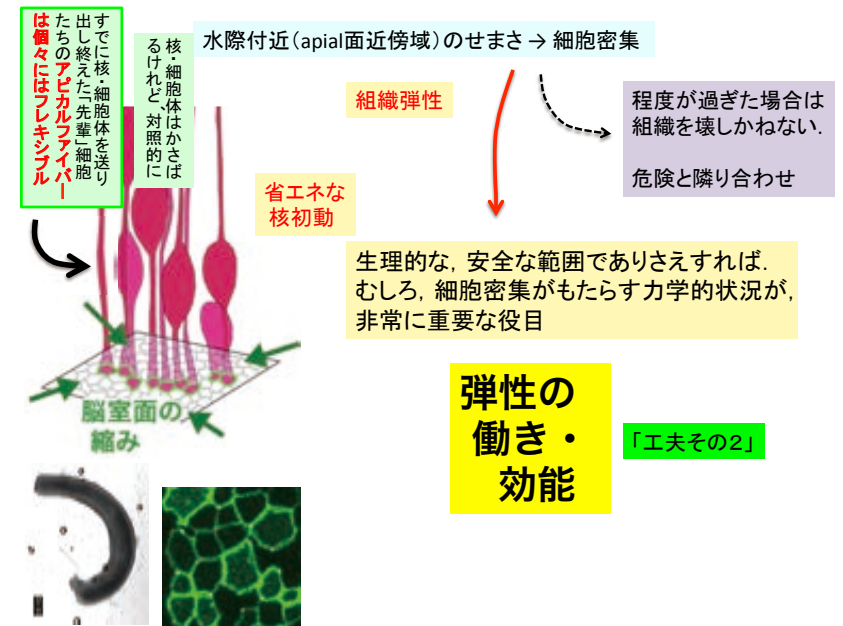
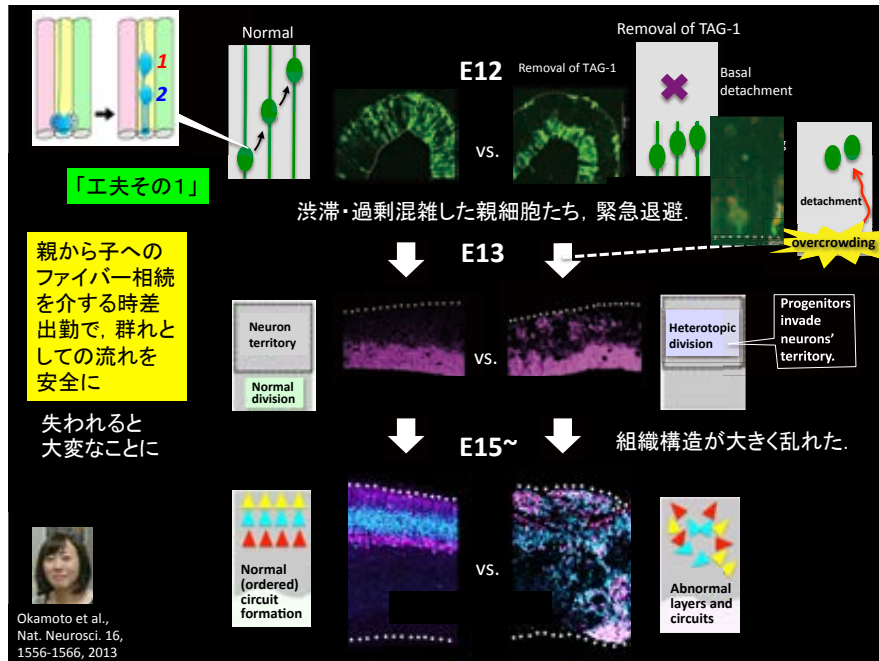
ファイバー相続した
子細胞が先に、
非相続が後に



「優先搭乗券」役のファイバーを奪う実験



Okamoto et al.,
Nat. Neurosci. 16,
1556-1566, 2013



弾性活用は、自然界のいたるところで： 使わない方が間抜け？ 脳原基にあってもおかしくはない？

Muscle
active: contraction (Running, Hopping)
passive: Tendon, Ligament elasticity

Heart
active: contraction
passive: elasticity (Aorta)

Windkessel
Pump → Chamber for compressed air → Fireman

Insects' Flying
wing: Resilin elastic, Levator Muscle (contraction), Depressor Muscle (recoil)

「工夫その2」
Elastic like the aorta (Windkessel)?

Our new model

親細胞が分裂しようと膨らむ時に、周囲に弾性エネルギーが蓄えられ、子細胞の核の初動を助ける？

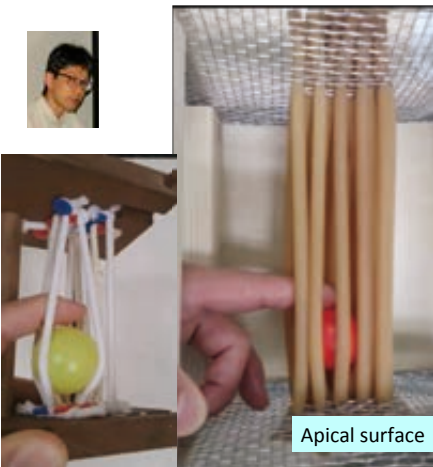
羽を持ち上げる時に、レジリンに弾性エネルギーが蓄えられ、羽の振り下ろしを助ける

筋肉による運動と、靭帯・腱の弾性が、協同

左心室から拍出された血液、大動脈の弾性によって先に送られる

Shinoda et al. PLOS Biol. 16: e2004426, 2018

Physical (non-mathematical) models using elastic (rubber) strings



市販のゴムひも、ゴムチューブの束にボールを突っ込ませると戻る

Mathematical simulation

$$U = \frac{1}{2} k (l - l_0)^2 + \epsilon \left(\frac{\dot{x}}{c}\right)^{1/2}$$

$$\gamma \frac{dx}{dt} = -v_l U$$



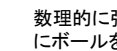
Dr. Taiji Adachi

(Kyoto Univ)

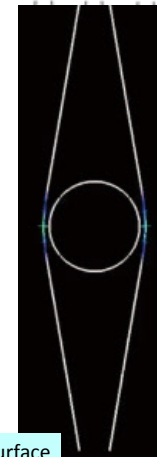


Dr. Yasuhiro Inoue

(Kyoto Univ)



Arata Nagasaka (Miyata lab)



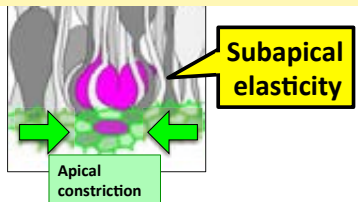
数的に弾性係数を持たせたせ狭い流路にボールをつっこませるとリコイルして上昇

control
0 min: cerebral wall (pallium), subpallial region, apical
50 min: Apical bending/curling → Apically concave (凹・くぼみ)

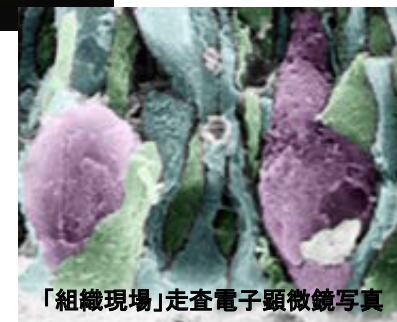
Rho kinase inhibitor Y-27632 or myosin inhibitor blebbistatin
0 min: cerebral wall (pallium), subpallial region, apical
50 min: Loosening the apical constriction → Apically convex (凸・盛り上がり)

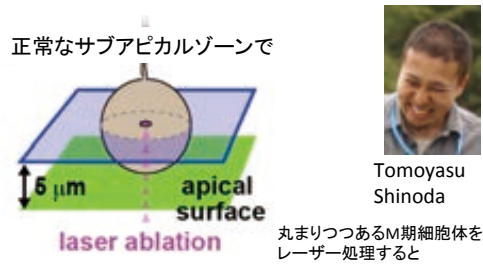
もともと(寄せ合わせ・締め付け)によるおしあいへしあいがあったらう

表面の縮まり・せばまりを奪うと、盛り上がった



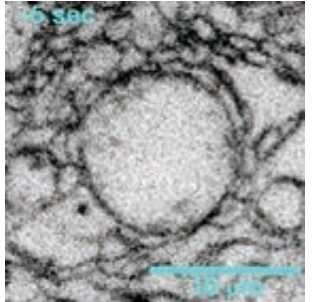
周囲に林立する「先輩」細胞たちのアピカルファイバーは個々にはフレキシブル → 密に束なって適度な弾性





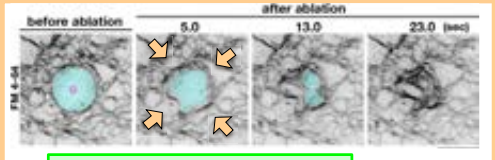
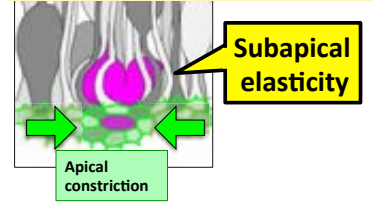
Tomoyasu Shinoda

丸まりつつあるM期細胞体をレーザー処理すると



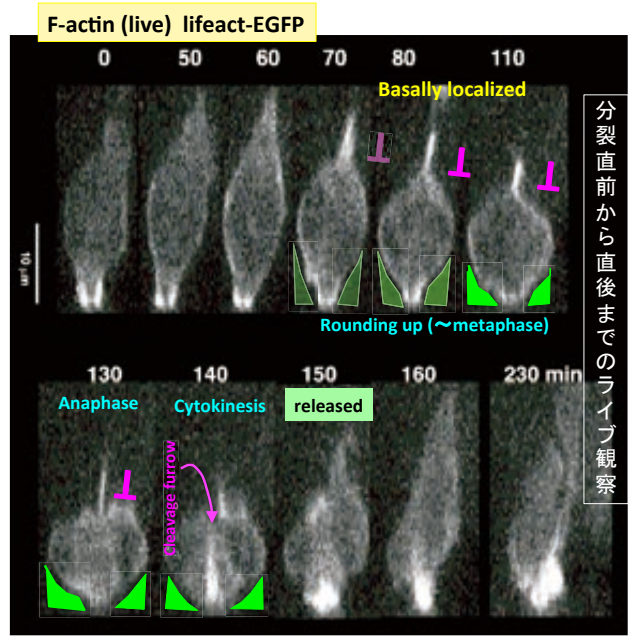
周囲のメッシュが攻め寄せて来る

もともと(寄せ合わせ・締め付け)によるおしあいへしあいがあったらう



周囲に林立する「先輩」細胞たちのアピカルファイバーは個々にはフレキシブル → 密に束なって適度な弾性

Shinoda et al. PLOS Biol. 16: e2004426, 2018



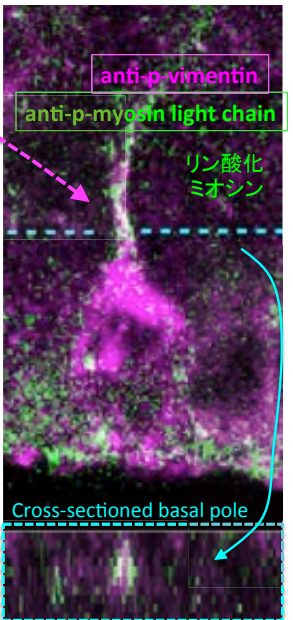
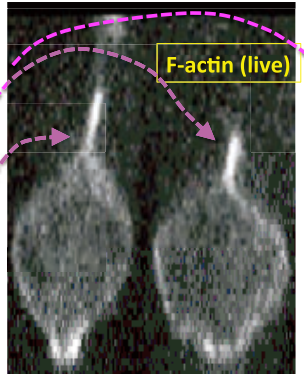
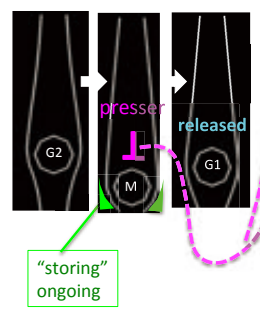
押しつけ役(?)の実体は?



Shinoda et al., PLOS Biol. (2018)



Actomyosin as a presser at the basal pole

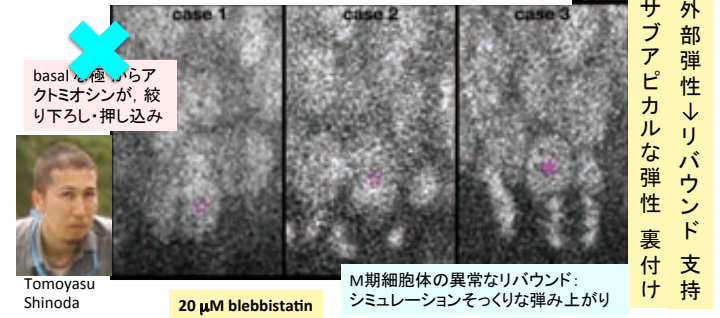
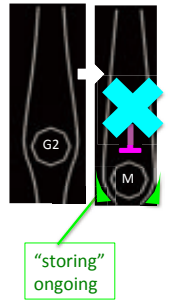


basalな極からアクチンが、絞り下ろし・押し込みの役目を果たすのではない



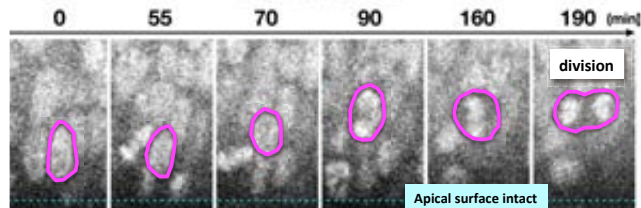
Shinoda et al., PLOS Biol. (2018)

Actomyosin as a presser at the basal pole

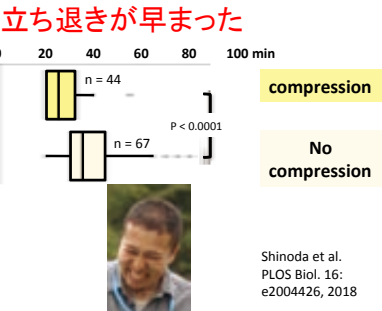
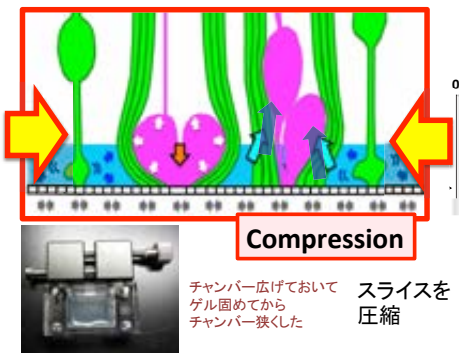
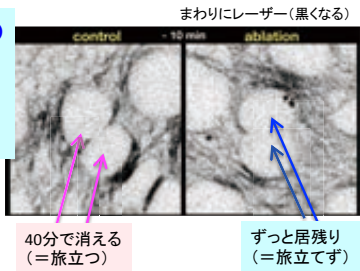
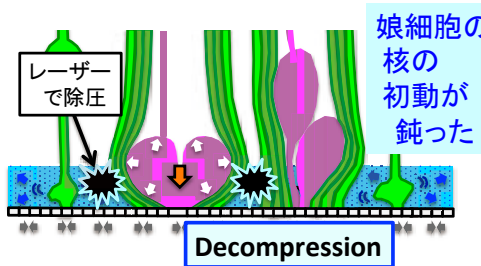


- ① 外部弾性↓リバウンド支持
- ② サブアピカルな弾性裏付け

If myosin mildly blocked → basal bouncing of M-phase somata



Shinoda et al. PLOS Biol. 16: e2004426, 2018

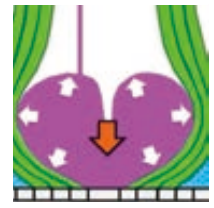


「工夫その3」



「工夫その2」

http://rugtube.com



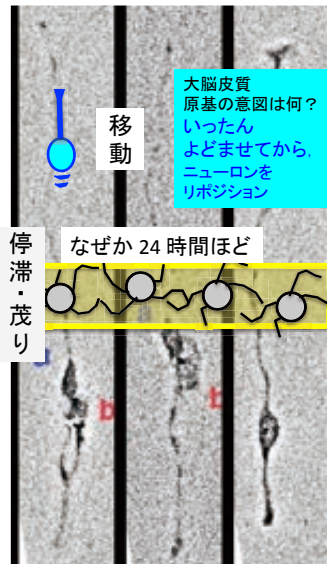
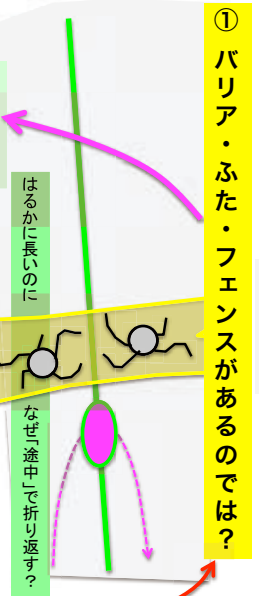
Copyright © ラグビーを楽しむための情報サイト-Rug Tube

「工夫その3」

②そのことが、「折り返し」のしくみ(未知)のひとつとして重要なのでは?

Copyright © ラグビーを楽しむための情報サイト-Rug Tube

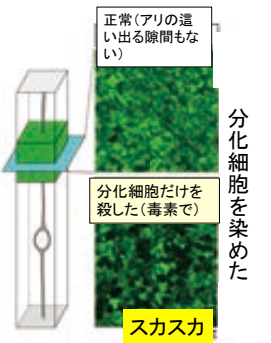
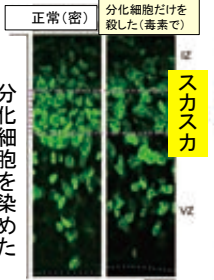
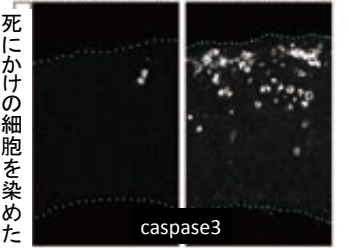
http://rugtube.com



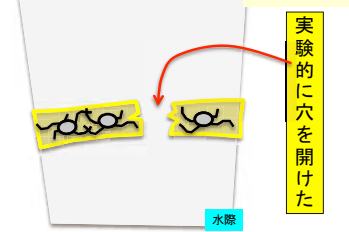
正常(ほとんど死んでない)

分化細胞だけを殺した(毒素で)

Tbr2(分化細胞の核)

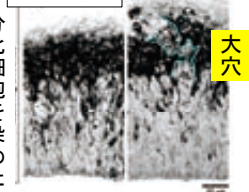


In utero electroporation (IUE) NeuroD-DTA

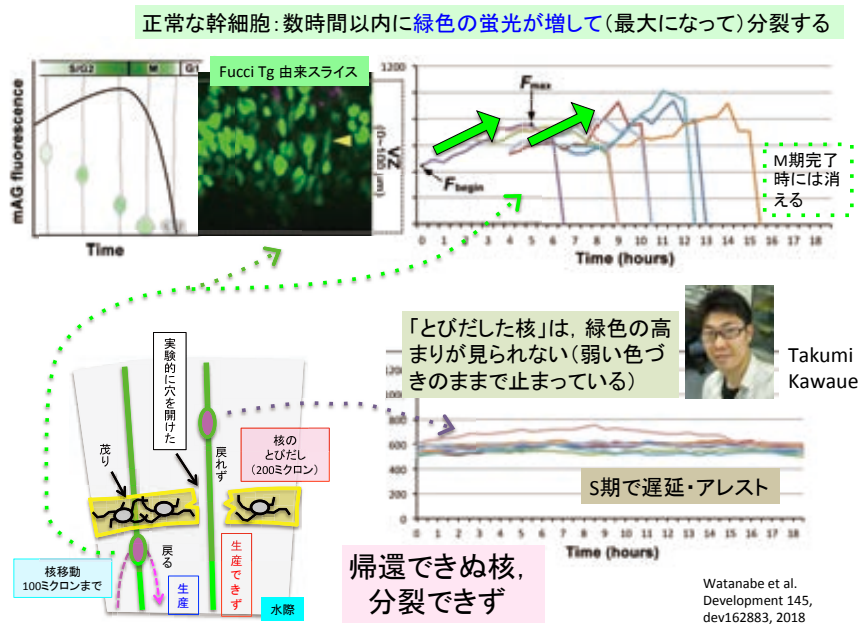
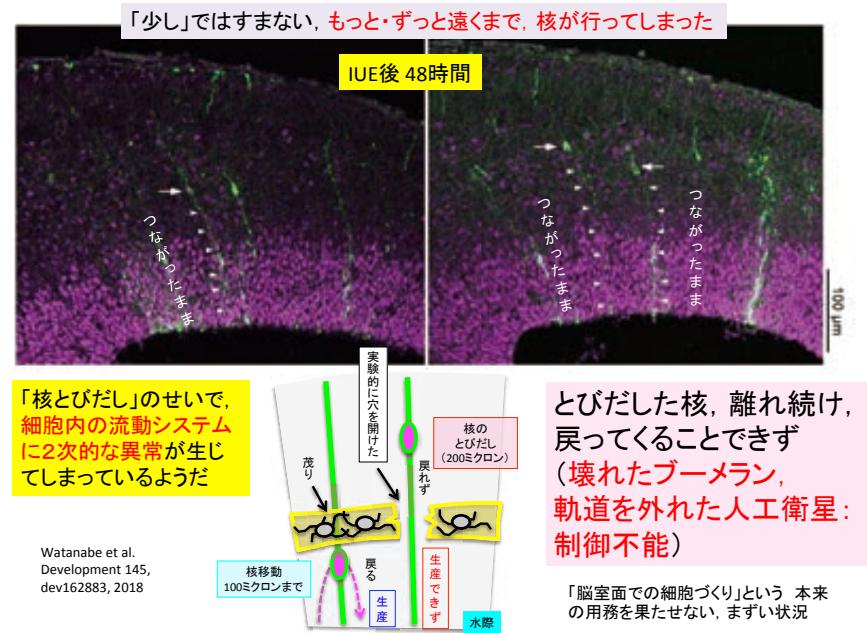
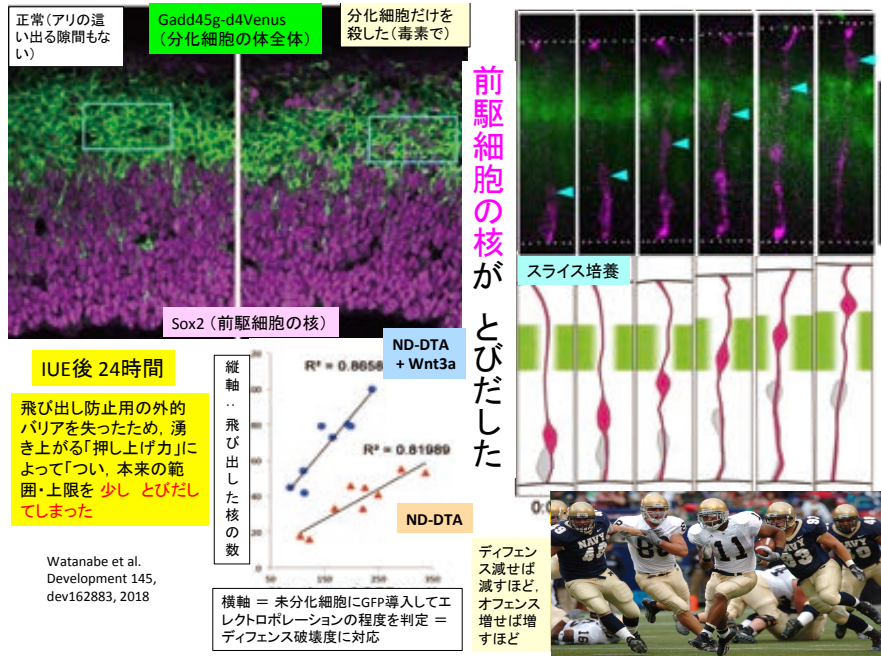


Gadd45g-d4Venus マウス (分化細胞の体全体を見た)

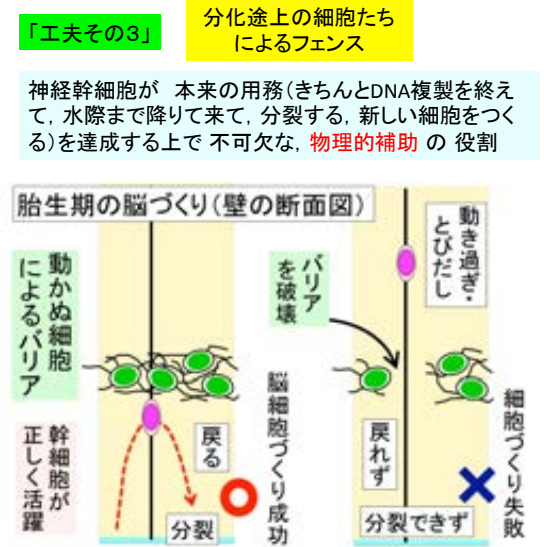
正常(アリの這い出る隙間もない) 分化細胞だけを殺した(毒素で)



こちらが そんなに「混み混み」「おしあいへしあい」ならば...

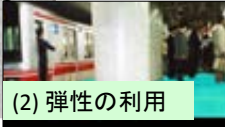
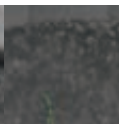
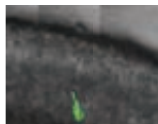
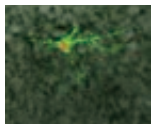
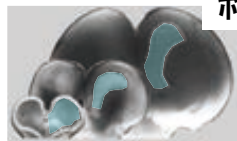


日本料理の工夫・知恵: 煮物料理を成功させるために、熱や液体の流動の範囲を正しく限るといった外的バリアの役目を「落としぶた」に託す



脳はどうやって できるだろう？

細胞たちの 生き様を 問う



宮田卓樹 (医学系研究科)

動く者同士での、あるいは
動く者と停滞する者との間の、
力学的な協同・共生
(他力の活用)

大脳皮質原基の
細胞づくり現場における
生産物流の最適化の
ためのしくみ

(3) 範囲限定用フェンス

(1) 優先搭乗・
時差出勤

(2) 弾性の利用



Takashi Miura (Kyushu Univ)



Masaharu Nagayama (Hokkaido Univ)

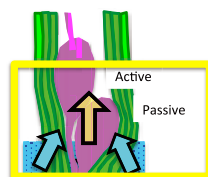
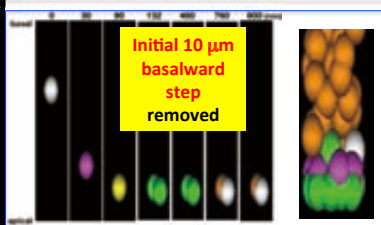
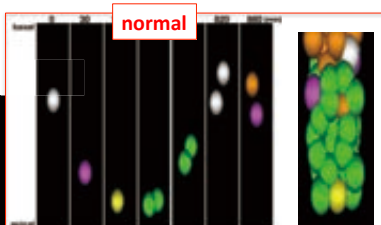
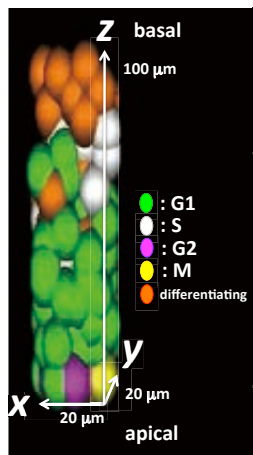
$$r_i' = \sum_j f\left(\frac{r_j - r_i}{|r_j - r_i|}\right) + g(\phi_i) + h(R_i - r_i)$$



Arata Nagasaka



Tomoyasu Shinoda



Initial basal step:
important for the
entire
neuroepithelium

neuroepithelial
structure
disrupted

弾性利用なしくみを大いに活用する初動
が、生産物流全体にとって 非常に重要

Shinoda et al.,
PLOS Biol. (2018)