

平成28年7月11日

各報道機関担当記者 殿

脳の表面にシワができる仕組みを解明 ～ 脳の高機能化の理解に手がかり ～

本研究成果のポイント

- ・ヒトの脳の表面に存在するシワ（脳回）（注1，図1）は脳の機能にとって重要だと考えられていますが，医学研究で用いられているマウスの脳には脳回がないため，脳回に関する研究は困難でした。
- ・本研究では，解析が困難だった脳回が作られる仕組みを，独自技術を用いて世界に先駆けて明らかにしました。
- ・これまで不明であった脳回を作るために重要な遺伝子が Tbr2（注2）であることを発見しました。また，Tbr2 の異常により脳回の神経細胞の数が減少することを見いだしました。

成果概要

金沢大学医薬保健研究域附属脳・肝インターフェースメディシン研究センターの河崎洋志教授，東京大学大学院医学系研究科の戸田智久博士研究員（論文投稿時）らの研究グループは，これまで解析が困難だった脳回が作られる仕組みを，独自技術を用いて世界に先駆けて明らかにしました。

ヒトの脳の表面（＝大脳皮質）（注3）に存在するシワ（脳回）は脳の機能にとって重要だと考えられていますが，医学研究に用いられているマウスの脳には脳回がないため，従来，脳回に関する研究は困難でした。本研究グループはマウスよりもさらにヒトに近い脳を持つ動物の研究が今後重要であると考え，これまでフェレット（注4）を用いた研究技術開発を推進してきました。その結果，フェレットを遺伝子レベルから解析する独自技術の開発に成功してきました。

今回，本研究グループは従来の研究をさらに発展させ，独自の研究技術を使って，これまで解析が困難だった大脳皮質に脳回が作られる仕組みを世界に先駆けて明らかにしました。これまで不明だった脳回を作るために重要な遺伝子が Tbr2 であることを発見し，また Tbr2 の異常により脳回の神経細胞の数が減少することを見いだしました。

従来，脳回ができる仕組みに関して，フェレットを含む動物を用いた研究はほとんどなく，本研究は世界に先駆けた研究成果です。本研究を発展させることにより，従来のマウスを用いた研究では解明が困難だったヒトに至る脳の進化の研究やさまざまな脳神経疾患の原因究明，治療法の開発に発展することが期待されます。

【研究の背景】

ヒトは他の動物に比べて脳が発達していることが特徴であり、脳が発達のおかげでヒトは特有の能力の獲得が可能になったと考えられています。この脳が発達に大きく関わりがあると考えられているのが、本研究で扱っている大脳皮質の表面に存在するシワ＝「脳回」です。

大脳皮質は脳の中でも高次脳機能に関わる特に重要な部位です。ヒトなどの高等な動物の大脳皮質の表面には多くのシワ（隆起）が存在しており、脳回と呼ばれています。脳回が存在することにより、より多くの神経細胞を持つことが可能になり脳機能を発達させることができたと考えられています。しかし、研究で広く使われているマウスの脳には脳回が存在しないため、マウスを用いた脳回の研究は困難であり、脳回に関する研究はほとんど進んでいませんでした。

本研究グループは、マウスよりもさらにヒトに近い脳を持つ動物の研究が重要であると考え、これまでフェレットを用いた研究技術開発を推進してきました。ヒトと同様にフェレットの脳には脳回が見られますが、これまでフェレットを用いた研究技術が整っていませんでした。そこで、本研究グループはフェレットを遺伝子レベルから解析するための独自技術を世界に先駆けて開発してきました（2012年、2013年）。さらにこの技術を用いて、脳回に異常を持つ疾患モデルのフェレットの作製に成功するなど（2015年）、高等な動物の脳を用いた遺伝子研究で世界をリードしてきました。今回、本研究グループは**従来より培ってきた独自の研究技術を使って、大脳皮質に脳回が作られる仕組みを明らかにしました。**

【研究成果】

本研究グループは幼少期に脳回ができる仕組みを探索し、**Tbr2 という遺伝子が脳回形成に重要であることを世界で初めて明らかにしました。** 具体的には以下の4点を見いだしました。

1) 大脳皮質の中で脳回ができる場所に Tbr2 が多く存在している。

大脳皮質の中で Tbr2 が存在する場所を、組織切片（注5）を作製し免疫組織染色法（注6）を用いて検討した結果、大脳皮質の中でもとりわけ後に脳回になる場所に Tbr2 が多く存在していることを見いだしました（図2）。この結果から、Tbr2 が存在することが脳回の形成につながる可能性が見えてきました。

2) Tbr2 の機能を低下させると脳回の形成が阻害される。

上述の可能性を検証するために、本研究グループが開発した技術を用いてフェレットの脳の中で Tbr2 の機能を低下させてみました。その結果、予想通り脳回の形成が阻害されました（図3）。この結果は、Tbr2 が脳回を作るために重要な遺伝子であることを意味しています。

3) Tbr2 の機能を低下させると神経前駆細胞が減少する。

Tbr2 の機能低下により脳回の形成が阻害された大脳皮質で何が起きているか、組織切片を作製して免疫組織染色法で解析しました。その結果、大脳皮質の神経細胞を作り出す元となる神経前駆細胞（注7）が著しく減少していることが分かりました。

4) Tbr2 の機能を低下させると大脳皮質の神経細胞が減少する。

大脳皮質の神経細胞を作り出す元となる神経前駆細胞が著しく減少していたことから、実際に神経細胞も減少しているか検討しました。組織切片を作製して免疫組織染色法で解析したところ、大脳皮質の中でも特に脳回に存在する神経細胞が減少していることが分かりました。

これらの結果を総合すると、Tbr2 は大脳皮質の中でも特に脳回になる部分の神経前駆細胞および神経細胞の数を増加させ、その結果として脳回という隆起構造を作っていることが明らかとなりました（図4）。

【意義と今後の展望】

今回、本研究グループはフェレットに関する独自の研究技術を使って、大脳皮質に脳回ができる仕組みを明らかにしました。従来、脳回ができる仕組みについて動物を用いた研究はほとんどなく、本研究は世界に先駆けた研究成果です。また、本研究グループはこれまでに脳回に異常を持つ疾患モデルのフェレットの作製にも成功しています（2015年）。

本研究を進展させることにより、従来のマウスを用いた研究では解明が困難だったヒトに至る脳の進化の研究やさまざまな脳神経疾患の原因究明、治療法の開発に発展することが期待されます。

研究支援

本成果の一部は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

発表論文

雑誌名：Scientific Reports

論文名：An essential role of SVZ progenitors in cortical folding in gyrencephalic mammals

（哺乳類動物の脳の脳回形成における SVZ 神経前駆細胞の重要性）

著者：Tomohisa Toda, Yohei Shinmyo, Tung Anh Dinh Duong, Kosuke Masuda and Hiroshi Kawasaki（戸田智久，新明洋平，Tung Anh Dinh Duong，梶田宏輔，河崎洋志）

掲載日時：日本時間 7月12日火曜日 午後7時にオンライン版掲載

用語解説

(注1) 脳回

大脳皮質の表面に見られるシワ（隆起）の名称。大脳皮質にはシワが存在することで、表面積が広がっており、その結果、大脳皮質に含まれる神経細胞の数を増やしていると考えられています。マウスには脳回は存在せず、ヒト、サル、フェレットなどの高等な動物には存在することから、脳回は脳機能の発達に重要ではないかと考えられています。

(注2) Tbr2

遺伝子のひとつの名称。組織の発生や分化に重要な役割を担います。

(注3) 大脳皮質

大脳の表面を覆っている脳部位の名称。大脳皮質は、ほかの動物に比べてヒトで特に発達しており、高次脳機能に重要な部位と考えられています。大脳皮質のダメージは、さまざまな脳神経疾患や精神疾患につながると考えられており、脳の中では最も注目されている部位のひとつ。

(注4) フェレット

イタチに近縁の高等哺乳動物。マウスに比べて脳が発達しており、とくに脳回を持っているために今回の研究に採用しました。フェレットを採用したことにより今回の研究が可能となりました。

(注5) 組織切片

摘出した臓器を10～50 μm程度の厚さに薄く切ったもの。組織切片を用いて、その臓器の構造を検討しています。

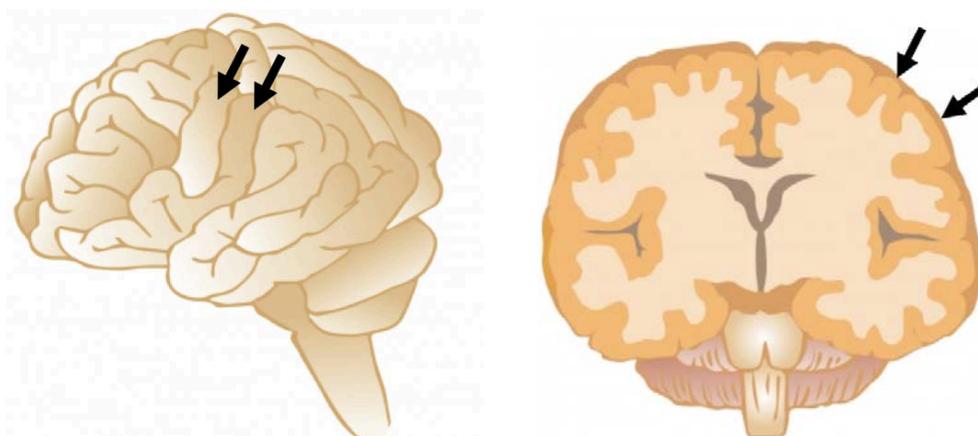
(注6) 免疫組織染色法

組織切片の中で、ある特定の遺伝子タンパク質の存在する場所を可視化する実験手法です。

(注7) 神経前駆細胞

胎児期に脳が作られる際に、神経細胞を生み出す源となっている細胞のこと。神経前駆細胞は分裂して数を増やし、その後、神経細胞になっていきます。

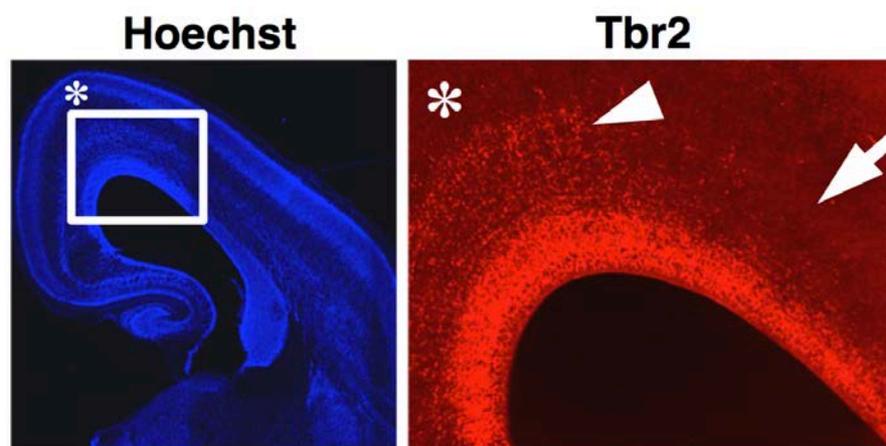
添付資料



(図1) 脳の表面には脳回(矢印)が多く存在しています。

左) ヒトの脳を横から見たイラスト。

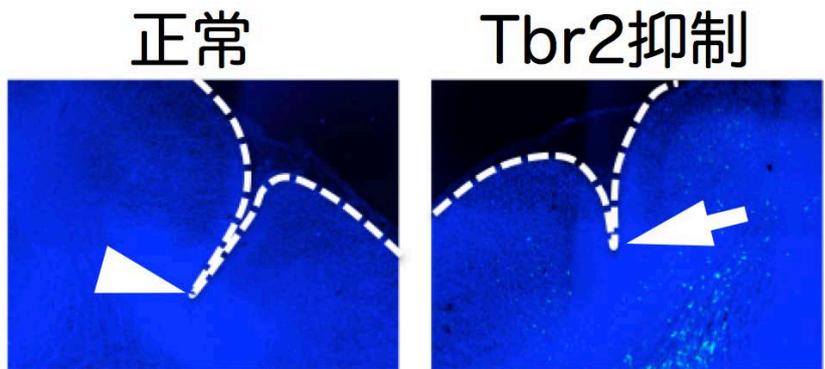
右) 脳の断面図のイラスト。



(図2) 大脳皮質の中で脳回に対応する場所に、Tbr2は多く存在しています。

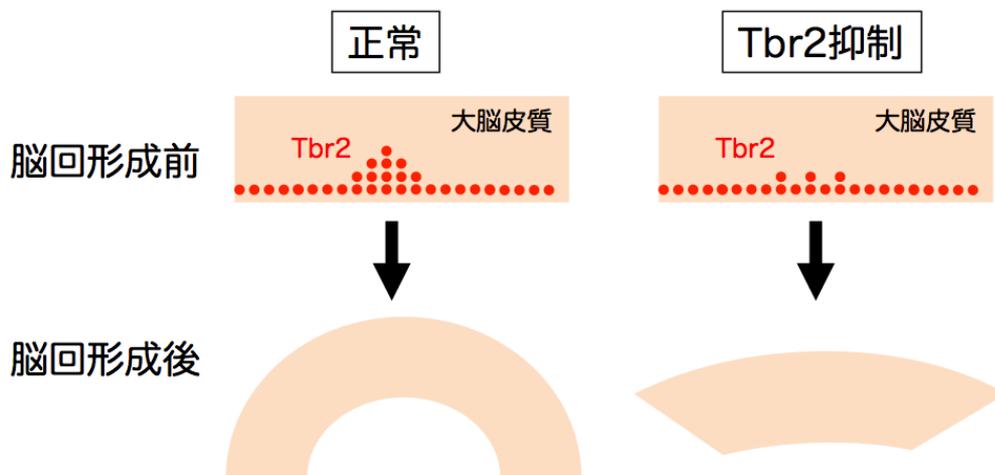
左) 脳の組織切片(脳の断面)の構築。Hoechstは全ての細胞の核を染める色素。*部分が将来的に脳回(大脳皮質表面の突起)になります。

右) 四角の枠内の部分を拡大して、Tbr2の分布を示しました。脳回になる部分(*)に対応した部分にTbr2(赤色の点、矢頭)が多く見られ、脳回ではない部分にはTbr2が少ないことを見いだしました(矢印)。



(図3) Tbr2の働きを低下させると、脳回の形成が異常になります。

脳の組織切片（脳の断面）の中で、脳回と脳回の境目を拡大。脳回と脳回との間の切り込みの深さが、正常（矢頭）に比べてTbr2を抑制すると浅くなることが分かりました（矢印）。この結果は、Tbr2が脳回の形成に重要であることを意味しています。



(図4) 本研究結果のまとめ

大脳皮質の断面図のイラスト。（左）大脳皮質の中でTbr2が多くある部分から、脳回の隆起が形成されます。（右）Tbr2の働きを抑制すると脳回の形成が抑制されたことから、Tbr2が脳回を作るために重要な遺伝子であることが明らかとなりました。

問い合わせ先

【本研究内容に関すること】

金沢大学医薬保健研究域

附属脳・肝インターフェースメディシン研究センター

センター長 河崎 洋志 (かわさき ひろし)

TEL: 076-265-2363 (直通)

Fax: 076-234-4274

E-mail: hiroshi-kawasaki@umin.ac.jp

【報道に関すること】

金沢大学総務部広報室広報係

井村 彩沙 (いむら あやさ)

TEL: 076-264-5024

E-mail: koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

萬道 奈央子 (まんだう なおこ)

TEL: 076-265-2109

E-mail: t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp