

平成29年3月10日

各報道機関担当記者 殿

脳の発達障害の究明に新たな視点 大脳皮質の発達に重要な遺伝子を解明！

金沢大学医薬保健研究域医学系の服部 剛志 准教授，堀 修 教授らの研究グループは、**高次脳機能の中核と考えられている大脳皮質の発達の新たな仕組みを明らかにしました。**

脳の中には、神経細胞と共に脳を構成するグリア細胞が存在し、その数は脳の細胞の50%以上を占めると言われています。このグリア細胞が脳の働きにとって重要であることが最近注目されはじめており、さらには、グリア細胞の発達異常が自閉症などの発達障害の一因となっているのではないかと考えられています。

今回、本研究グループは、生後の大脳皮質において、グリア細胞の発達の仕組みを明らかにしました。**グリア細胞の発達のために重要な遺伝子がCD38であることを世界で初めて発見し、また、CD38 遺伝子の異常によりアストロサイトとオリゴデンドロサイトというグリア細胞に発達の遅れが起こることを見いだしました。**

本研究を発展させることにより、**自閉症をはじめとした脳の発達障害の原因究明、診断・治療法の開発につながる**ことが期待されます。

【発表論文】

雑誌名：GLIA

論文名：CD38 positively regulates postnatal development of astrocytes cell-autonomously and oligodendrocytes non-cell-autonomously (CD38 は細胞自律的にアストロサイトの発達を制御し、非細胞自律的にオリゴデンドロサイトの発達を制御する)

著者：Tsuyoshi Hattori, Minoru Kaji, Hiroshi Ishii, Roboon Jureepon, Mika Takarada-Iemata, Hieu Minh Ta, Thuong Manh Le, Ayumu Konno, Hirokazu Hirai, Yoshitake Shiraishi, Noriyuki Ozaki, Yasuhiko Yamamoto, Hiroshi Okamoto, Shigeru Yokoyama, Haruhiro Higashida, Yasuko Kitao, Osamu Hori (服部剛志, 鍛冶稔, 石井宏史, Roboon Jureepon, 宝田美佳, Hieu Minh Ta, Thuong Manh Le, 今野歩, 平井宏和, 白石昌武, 尾崎紀之, 山本靖彦, 岡本宏, 横山茂, 東田陽博, 北尾康子, 堀修)

掲載日時：日本時間3月11日土曜日 午後2時オンライン版掲載

【研究の背景】

脳の中の細胞は、大きく分けて神経細胞とそれ以外のグリア細胞の二つに分けられます。脳が正常に発達するためには、神経細胞とグリア細胞の双方が胎児期だけでなく生後においても適切に発達することが重要です。生後の脳において、神経細胞は長い突起を伸ばし脳内で複雑なネットワークを形成し、情報のやりとりを行うようになります。一方、グリア細胞は神経細胞のネットワーク形成、情報伝達を調節し、また、神経細胞の生存にも役立っていると考えられています（図1）。グリア細胞は、一般に脳の細胞の50%以上、神経細胞の3倍以上も存在すると言われていています。また、ヒトの脳ではげっ歯類や霊長類と比較しても、はるかにグリア細胞の割合が多いことが知られています。これらのことは、高度な脳の働きにグリア細胞が重要であることを示しています。

これまでの脳発達障害の研究は、主に神経細胞に焦点が当てられてきましたが、最近になって、グリア細胞の異常についても報告されるようになってきました。しかしながら、生後脳におけるグリア細胞の発達の仕組み、さらにその異常と発達障害との関わりについては、未だに不明な点が多く存在します。

本研究グループは、脳の発達障害とグリア細胞の関係を解明するために、行動異常を示す種々の発達障害モデルマウスを用いて、グリア細胞の発達異常を解析してきました。今回、本研究グループは、**社会性異常を示す CD38 遺伝子がないマウスにおいて、大脳皮質の形成に異常があり、それがグリア細胞の発達異常であることを発見しました。**

【研究成果】

本研究グループは、**CD38 という遺伝子が生後のグリア細胞の発達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3点を見いだしました。

1) 生後の脳発達期のグリア細胞に CD38 遺伝子が多く存在している。

大脳皮質の中で CD38 遺伝子が存在する場所に組織切片を作製し、in situ hybridization 法を用いて検討した結果、生後発達期の大脳皮質の中でもグリア細胞の一種、アストロサイトに特に多く CD38 遺伝子が存在していることを見いだしました。この結果から、CD38 遺伝子の存在がグリア細胞の発達に関与する可能性が示されました。

2) CD38 遺伝子がないマウスにおいてはグリア細胞の発達に異常が起きる。

上述の可能性を検証するために、CD38 遺伝子を持たないマウスのグリア細胞の発達を調べました。その結果、アストロサイト（図2）とオリゴデンドロサイト（図3）というグリア細胞に発達の遅れが見られました。この結果は、CD38 がこれら細胞の発達に重要な遺伝子であることを意味しています。

3) CD38 遺伝子がないマウスにおいてはグリア細胞間の相互作用異常が起きる。

細胞や CD38 遺伝子を持たないマウスを用いた実験により、CD38 遺伝子がないと、アストロサイトに異常が起こり、その異常が細胞同士の相互作用異常を引き起こし、オリゴデンドロサイトの発達異常を引き起こすことが分かりました。

これらの結果をまとめると、CD38 遺伝子はグリア細胞の中でもアストロサイトの発達に必要であり、それに異常が起こるともう一つのグリア細胞であるオリゴデンドロサイトの発達にも異常が起こる、ということになります。

【意義と今後の展望】

今回、本研究グループはグリア細胞を介した脳発達の新たな仕組みを解明しました。グリア細胞の発達に着目した脳の発達障害の仕組みについての研究は未だ少なく、本研究は今後のグリア細胞の研究の重要性を示すものです。

本研究を発展させることにより、自閉症などの脳発達障害の原因究明、治療法の開発につながることを期待されます。

【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。

【添付資料】

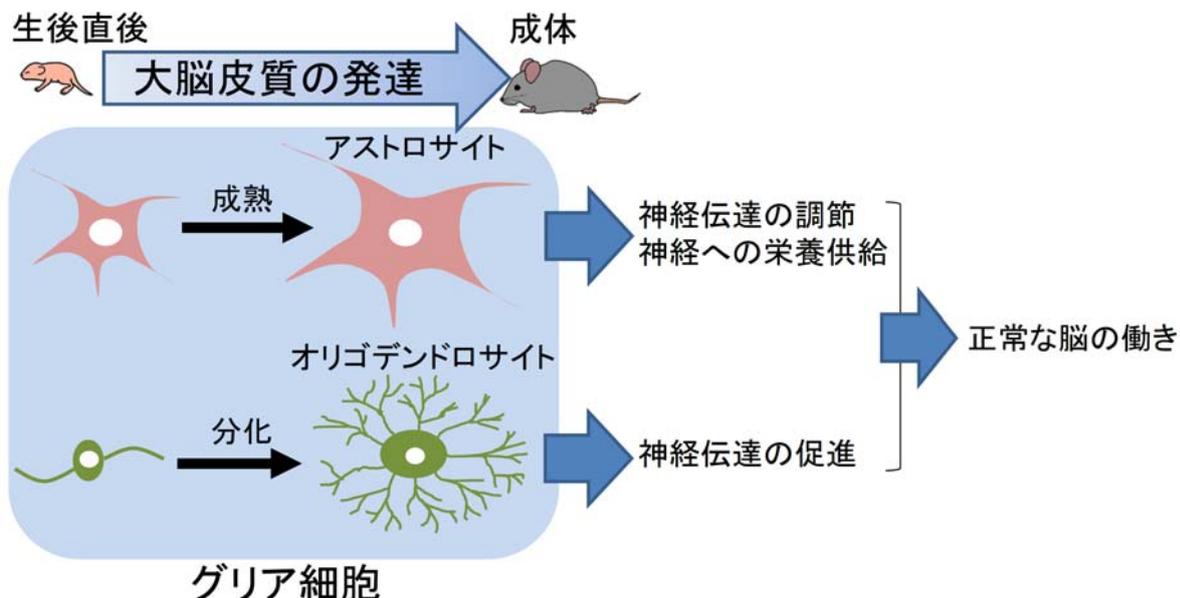


図1 グリア細胞の発達が脳の働きにとって重要である

グリア細胞であるアストロサイトやオリゴデンドロサイトの正常な発達は、神経の機能や生存に影響を与え、脳の働きにとって重要である。

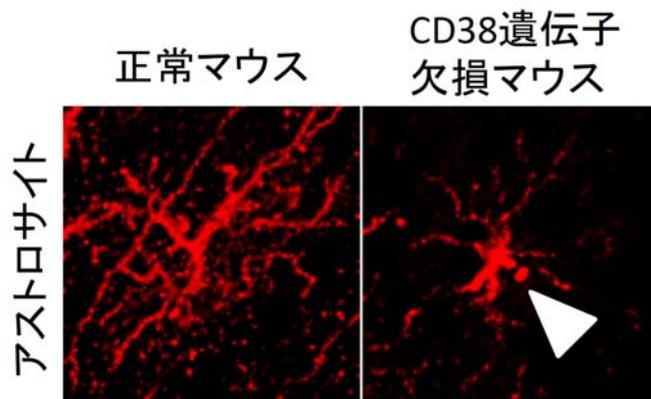


図2 CD38 遺伝子が欠損するとアストロサイトの形に異常が起こる

左) 正常なマウスのアストロサイト。

右) CD38 遺伝子がないマウスのアストロサイト。細胞から伸びる突起が細く，数が少ない（白い矢頭）。

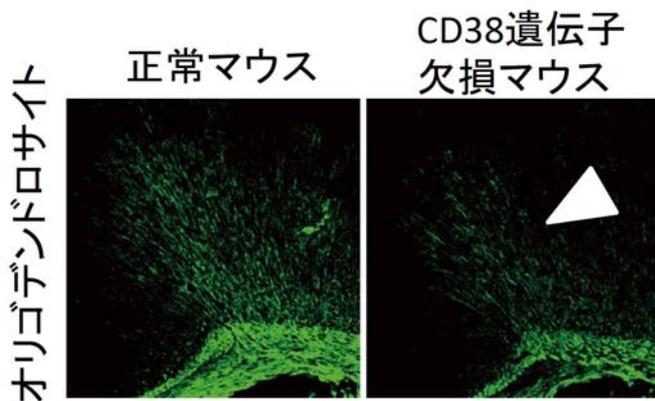


図3 CD38 遺伝子が欠損するとオリゴデンドロサイトに異常が起こる

左) 正常マウスにおけるオリゴデンドロサイトが作るタンパク質（MBP）の染色像。

右) CD38 遺伝子がないマウスにおいてはオリゴデンドロサイトが少ないため，MBP の量も少ない（白い矢頭）。

【お問い合わせ先】

＜本研究内容に関すること＞

金沢大学医薬保健研究域医学系 神経解剖学 准教授
服部 剛志 (はっとり つよし)

TEL: 076-265-2162

Fax: 076-234-4222

E-mail: thattori@staff.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健研究域医学系 神経解剖学 教授
堀 修 (ほり おさむ)

TEL: 076-265-2163

Fax: 076-234-4222

E-mail: osamuh3@staff.kanazawa-u.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