

平成29年8月30日

各報道機関担当記者 殿

## 脳のシワができるために重要な神経細胞を解明 ～ さまざまな疾患の病態究明の突破口に ～

### 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）は脳の高機能化に極めて重要だと考えられていますが、これまで脳回に関する研究は技術的に困難でした。
- ・本研究では脳回ができる仕組みを解明するために、近年注目されているゲノム編集技術（注2）を応用した研究技術を世界に先駆けて構築しました。
- ・今回の研究により、脳回ができるために重要な神経細胞が初めて明らかになり、またその神経細胞においてCdk5という遺伝子が働くことが重要であるということを明らかにしました。
- ・ヒトには脳回に異常が見られる疾患がありますが、その発症の仕組みはほとんど分かっていません。本研究の成果はヒト疾患の病態解明の突破口になることが期待されます。
- ・これらの成果は米国科学誌「Cell Reports」のオンライン版に掲載されました。

### 成果概要

金沢大学医薬保健研究域医学系の河崎洋志教授、新明洋平准教授らの研究グループは、**これまで解析が困難だった脳回ができる仕組みの一端を、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）に存在する脳回は脳の高機能化に極めて重要だと考えられ世界的にも注目されています。しかし医学研究に多く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あり、脳回ができる仕組みは謎に包まれています。そこで本研究グループは、ヒトに近い発達した脳を持つ高等哺乳動物フェレット（注4，図2）を用いた独自の研究技術を世界に先駆けて開発してきました。

今回、本研究グループは**最近注目されているゲノム編集技術を使って、フェレットの脳を解析するための研究技術を世界に先駆けて報告しました。**この技術を用いて、**大脳皮質の表面近くに存在する神経細胞が脳回をつくるために重要であること、また、Cdk5という遺伝子が働くことが重要であることを明らかにしました。**

従来、脳回ができる仕組みやヒトの脳回異常疾患の発症の仕組みに関する研究データはあまりなく、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、**マウスを用いた従来の研究では解明が困難だったヒトの脳における進化の過程の解明につながる**ことが期待されます。また今回開発された技術を用いることにより、**これまでマウスでは解析が困難だったさまざまな疾患病態の究明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高機能化し発達していることが特徴であり、そのおかげでヒト特有の能力が獲得できたと考えられています。この脳の発達に大きく関わってい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。進化の過程で脳回を獲得したことにより、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、これまで脳回に関する研究はほとんど進んでいませんでした。

そこで本研究グループは、ヒトに近い発達した脳を持つ高等哺乳動物フェレットを用いた研究技術の開発を独自に推進してきました。ヒトの脳と同様にフェレットの脳には脳回が見られますが（図2）、これまでフェレットを用いた研究を推進するために必要な技術が整っていませんでした。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報告してきました（2004年、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）、高等哺乳動物の脳を用いた遺伝子研究で世界の一翼を担ってきました。

#### 【研究成果】

**最近注目されているゲノム編集技術を用いてフェレット大脳皮質の特定遺伝子を破壊することに成功し、大脳皮質に脳回が作られる仕組みの一端を明らかにすることに成功しました。**

### 1) ゲノム編集技術を用いてフェレット大脳皮質で特定の遺伝子を破壊する技術を確立

CRISPR/Cas9 という最先端のゲノム編集技術と、本研究グループがこれまで開発してきたフェレット大脳皮質への遺伝子導入技術とを組み合わせることにより、フェレット大脳皮質において任意の遺伝子を破壊することに成功しました。この技術開発により、高等哺乳動物の脳を用いた遺伝子研究が新たな次元に入ることになります。

### 2) Cdk5 遺伝子を破壊すると脳回が異常になることを発見

Cdk5 と呼ばれる遺伝子を、1)の技術を用いてフェレット大脳皮質で破壊したところ、脳回が異常になることを見いだしました(図3)。この結果は、Cdk5 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) 脳回ができるために重要な神経細胞を発見

大脳皮質のなかで脳回をつくるために主要な役割を担っている細胞を探索しました。その結果、大脳皮質の表面側の神経細胞が脳回を作るために重要であることを発見しました(図4)。これまでに脳内のどの神経細胞が脳回を獲得するために重要か分かっていませんでしたので、世界初の成果になります。

これらの結果を総合すると、大脳皮質の中でも表面側の神経細胞で Cdk5 遺伝子が働くことが脳回を作るために重要であ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開発し、脳回ができる仕組みの一端を明らかにしました。従来、脳回ができる仕組みに関する研究は少なく、本研究は世界に先駆けた研究成果です。今後は、マウスを用いた研究では解明が困難だったヒトの脳に至る進化の過程の解明につながることを期待されます。

またヒトには脳回に異常が見られる疾患がありますが、その発症の仕組みはほとんど分かっていません。また今回開発された技術を用いることにより、これまでマウスでは解析が困難だったさまざまな疾患の病態の究明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、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、稲盛財団、千里ライフサイエンス振興財団の支援を受けて行われました。

## 発表論文

雑誌名：Cell Reports

論文名：Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-layer neurons in gyrencephalic mammals (脳回の形成には大脳皮質の上層の神経細胞における Cdk5 が必要である)

著者：Yohei Shinmyo, Yukari Terashita, Tung Anh Dinh Duong, Toshihide Horiike, Muneo Kawasumi, Kazuyoshi Hosomichi, Atsushi Tajima and Hiroshi Kawasaki

掲載日時：日本時間 8月30日水曜日 午前1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。進化の過程で脳回ができたことによって、多くの神経細胞を持つことが可能になり、その結果、脳の高機能化につながったと考えられています。脳回は世界的にも注目されていますが、脳回ができる仕組みはいまだに謎に包まれています。

(注2) ゲノム編集技術

ゲノムの狙った部位を選択的に破壊する技術の一つ。CRISPR/Cas9 と呼ばれるものが有名。近々ノーベル賞の対象になるのではないかと考える専門家も多いほど画期的な技術。

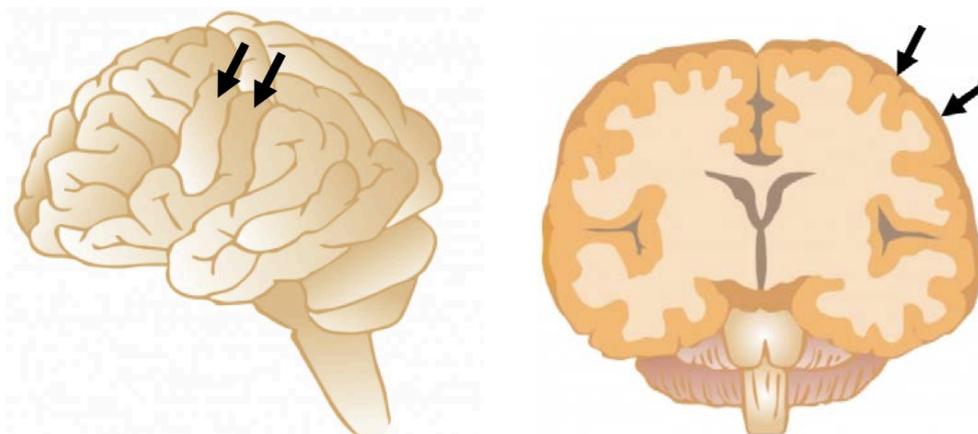
(注3) 大脳皮質

大脳の表面を覆っている脳部位の名称。ヒトの大脳皮質は、ほかの動物の大脳皮質に比べて特に発達しており、高次脳機能に重要な部位と考えられています。大脳皮質の異常は、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一つです。

(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、脳回を持っているため今回の研究に採用しました。フェレットを用いた遺伝子研究は世界的にもまだ少なく、本研究グループの特徴となっています。

## 添付資料



**(図1) 脳の表面に数多く存在する脳回(矢印)**

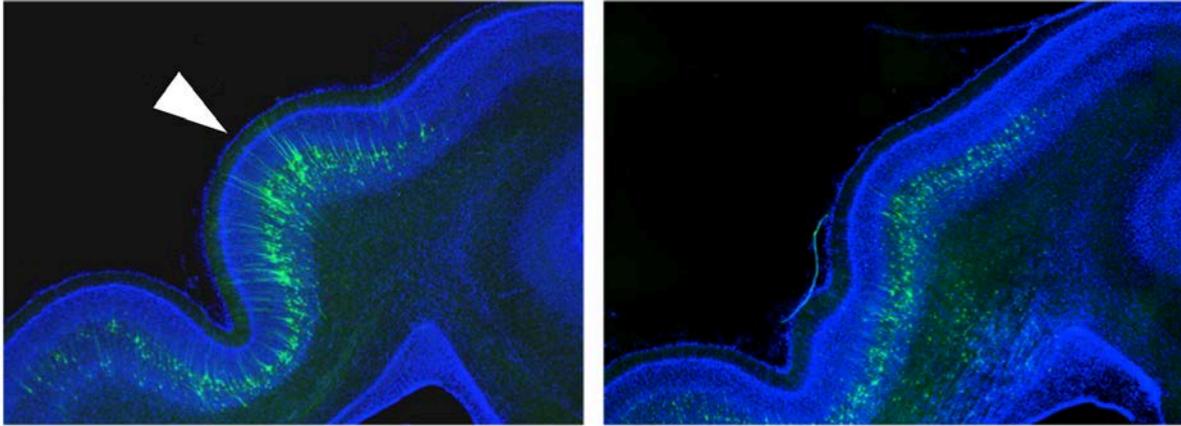
左) ヒトの脳を横から見たイラスト。

右) 脳の断面図のイラスト。



**(図2) フェレットの脳の外観**

ヒトの脳と同様にフェレットの脳の表面には脳回が見られます。

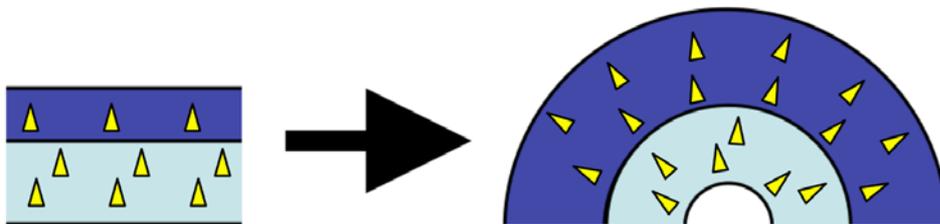


**(図3) フェレットの脳回の断面の拡大図**

脳回の組織切片をつくり、全ての細胞を青色に染める色素で着色してあります。

左) 正常な脳回の断面。脳回が突出して見えます (矢頭)。

右) Cdk5 を破壊した脳回の断面。脳回がほとんど突出しなくなったことから、Cdk5 が脳回を作るために重要であることが分かります。



**(図4) 本研究結果のまとめ**

大脳皮質の断面図のイラスト。濃青が大脳皮質の表面側, 淡青が深部側を意味しています。黄色の三角は神経細胞を示しています。脳回ができる前には数少なかった表面側の神経細胞が (左図, 濃青部分の神経細胞), 時間とともに多くなる (右図, 濃青部分の神経細胞) ことにより, 脳表面に突出 (=脳回) ができると考えられます。Cdk5 は神経細胞の脳表面への移動に重要な遺伝子です。

## **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 脳神経医学研究分野

教授 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](mailto:hiroshi-kawasaki@umin.ac.jp)

※電話対応可能時間 28日14時～17時, 29日9時～10時および12時～17時

### **【報道に関すること】**

金沢大学総務部広報室戦略企画係

桶作 彩華 (おけさく あやか)

TEL: 076-264-5024

E-mail: [koho@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto: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

上山 聡子 (うえやま さとこ)

TEL: 076-265-2109

E-mail: [t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp)