

平成29年11月8日

各報道機関担当記者 殿

脳の表面にシワを作るシグナルを発見 ～ 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）は高度な脳機能の発達にとっても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シグナルが，線維芽細胞増殖因子（FGF）シグナル経路（注2）であることを発見しました。また，FGFシグナル経路の抑制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医学系の河崎洋志教授，松本直之助教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）は高度な脳機能の発達にとっても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，この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シグナルが FGF シグナル経路であることを発見し，また FGF シグナル経路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する研究はほとんどなく，本研究グループの成果は世界に先駆けた独自の研究成果です。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で、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、2017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**従来から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ために重要なシグナルを明らかにしました。**

【研究成果】

本研究グループは生まれてくる際に脳回ができる仕組みを探索し、**FGF というシグナル経路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 FGF 受容体（注5）が多く存在している。

大脳皮質の中で FGF 受容体が存在する場所を、組織切片（注6）を作製し検討した結果、大脳皮質の中でもとりわけ後に脳回になる場所に FGF 受容体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、FGF 受容体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) FGF シグナル経路を抑制す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 FGF シグナル経路を抑制してみました。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、FGF シグナル経路が脳回を作るために重要なシグナル経路であることを意味しています。

3) FGF シグナル経路を抑制すると神経前駆細胞（注7）が減少する。

FGF シグナル経路抑制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が著しく減少していることが分かりました（図4）。

4) FGF シグナル経路を抑制す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たところ、大脳皮質の中でも表面側に存在する神経細胞が特に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、FGF シグナル経路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：eLife

論文名：Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain
(哺乳類動物の大脳皮質の脳回形成には FGF シグナルが必要である)

著者：Naoyuki Matsumoto, Yohei Shinmyo, Yoshie Ichikawa and Hiroshi Kawasaki
(松本直之，新明洋平，市川芳枝，河崎洋志)

掲載日時：日本時間 1 1 月 1 4 日 火曜日 午後 5 時にオンライン版に掲載

URL：<https://doi.org/10.7554/eLife.29285>

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) 線維芽細胞増殖因子 (FGF) シグナル経路

FGFによって活性化される細胞内のシグナル伝達経路です。組織の発生や分化、増殖に重要な役割を担っていることが知られています。

(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、他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、特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。フェレットの脳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。

(注5) FGF 受容体

細胞の外に存在する FGF を受け取るために細胞表面に存在する分子。FGF を受け取るアンテナのような役割をしています。FGF が FGF 受容体に結合することにより、FGF シグナル経路が活性化 (=スイッチオンの状態) になります。

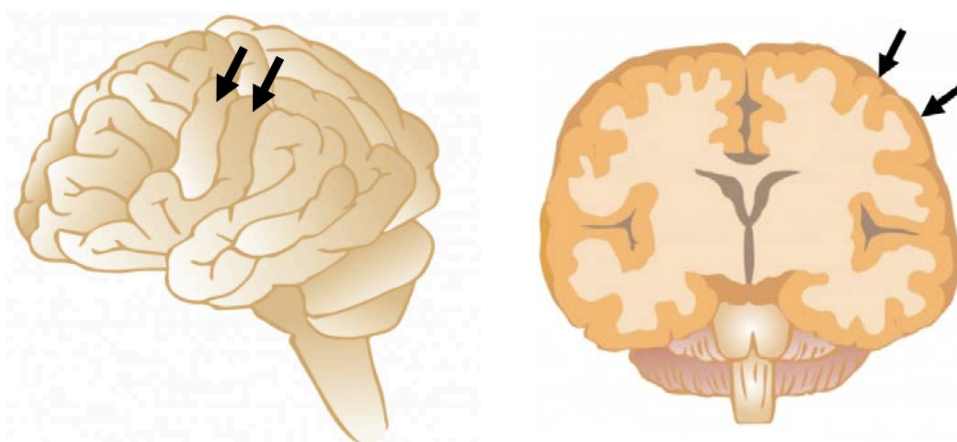
(注6) 組織切片

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。

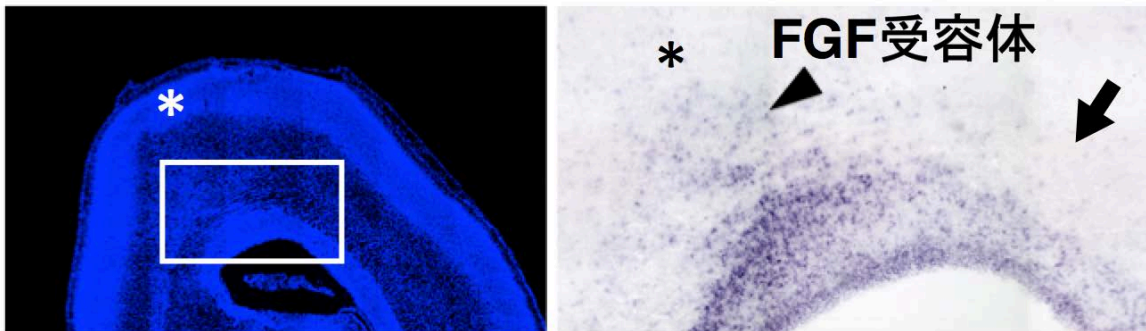
添付資料



(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。

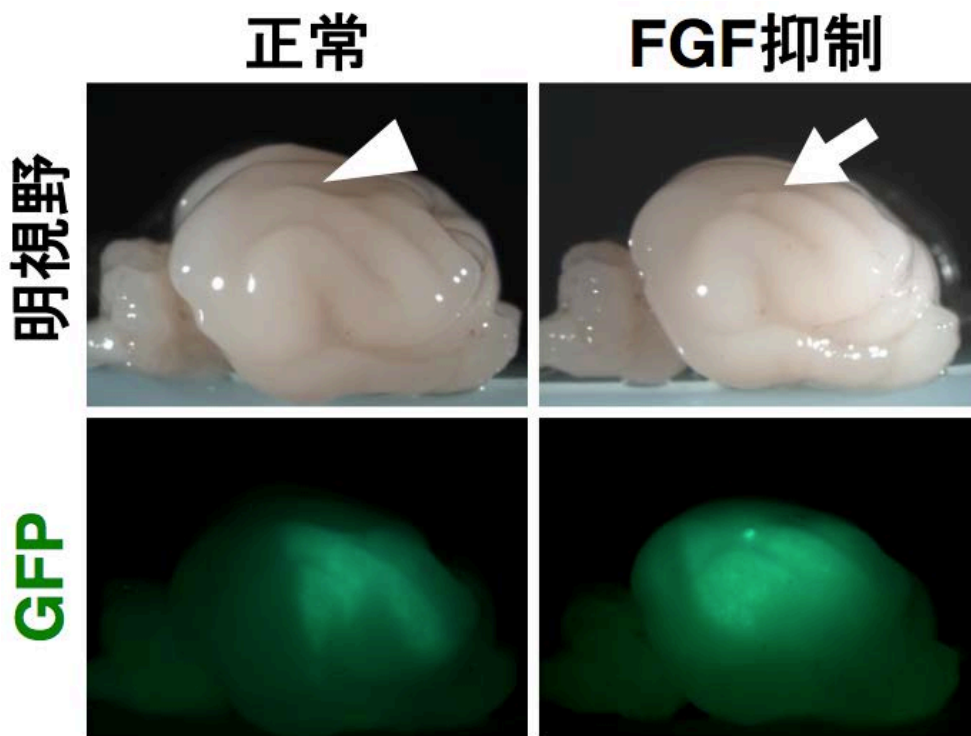
右) 脳の断面図のイラスト。



(図2) 大脳皮質の中で脳回に対応する場所に多く存在する FGF 受容体

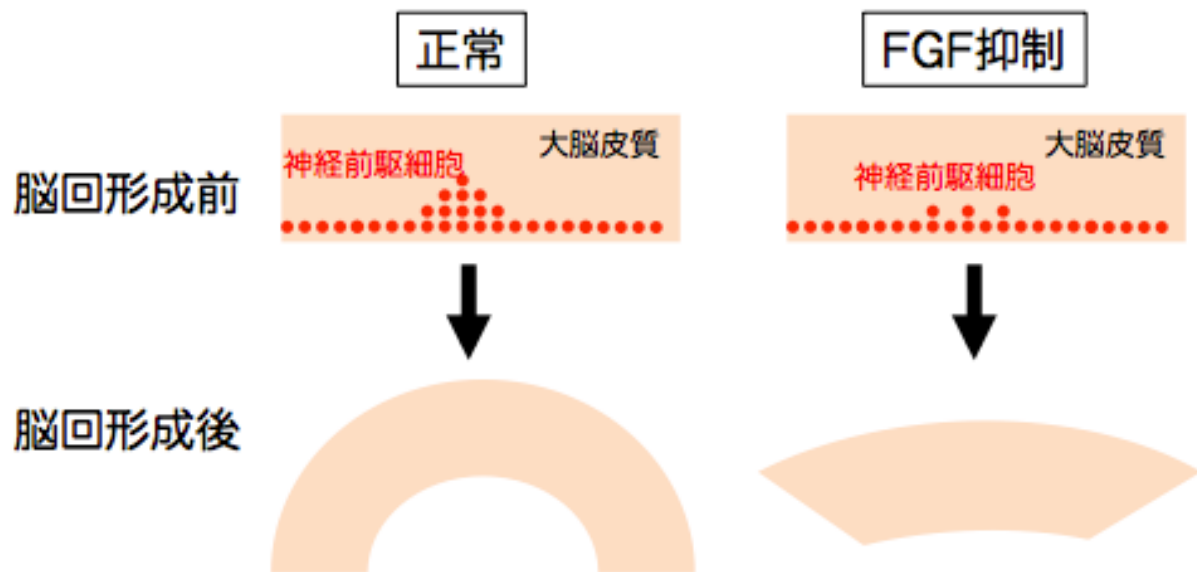
左) 脳の組織切片 (脳の断面) をつくり、全ての細胞の核を青色に染める色素で着色したもの。*部分が将来的に脳回 (大脳皮質表面の突起) になります。

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



(図3) FGF シグナル経路の抑制によって異常となった脳回の様子

フェレットの脳を横から見た図。各図とも、右側が前、左側が後ろに対応します。正常では真っすぐ伸びている脳回 (矢頭) が、FGF を抑制すると途切れていることが分かります (矢印)。この結果は、FGF シグナル経路が脳回の形成に重要であることを意味しています。右下の図において明るくなっている部分は、FGF シグナル経路を抑制した場所を意味しています。



(図4) 本研究結果のまとめ

大脳皮質の断面図のイラスト。大脳皮質の中で神経前駆細胞が多くある部分から、脳回の隆起が形成されます(左図)。FGFシグナル経路を抑制すると、神経前駆細胞が減少し脳回の形成が抑制された(右図)ことから、FGFシグナル経路が脳回を作るために重要なシグナル経路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 医学系
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

【報道に関すること】

金沢大学 総務部広報室広報係
舘 正裕樹 (たち まさゆき)
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
上山 聡子 (うえやま さとこ)
TEL: 076-265-2109
E-mail: t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp