

令和元年6月11日

各報道機関担当記者 殿

脳細胞の運命を左右するスイッチを発見！

金沢大学医薬保健研究域医学系の河崎洋志教授の研究グループは、**赤ちゃんの健康な脳が形成される際に重要な細胞の運命が決まる仕組みを世界に先駆けて明らかにしました。**

脳の中には情報を処理する神経細胞（※1）と、主に神経細胞を助ける働きを持つ星状膠細胞（※2）があります（図1）。赤ちゃんの脳が形成されるときには、神経細胞も星状膠細胞も、脳のほぼ全ての細胞を作るもととなる細胞「神経幹細胞」（※3）から作られます（図2）。脳が正しく働くためには、赤ちゃんの脳が形成されるときに、適切な数の神経細胞と星状膠細胞が作られることが重要です。神経細胞ばかり作られても、逆に星状膠細胞ばかり作られても、脳は正しく機能することができません。従って、神経幹細胞が神経細胞を作るのか、それとも星状膠細胞を作るのか、その運命を左右するスイッチの仕組みを理解することは、健康な脳の形成過程を明らかにする上で非常に重要です。

本研究グループは、マウスの脳を用いて、線維芽細胞増殖因子(FGF)（※4）シグナルと呼ばれる遺伝子経路が、神経幹細胞が神経細胞を作るか星状膠細胞を作るかを定めるスイッチの実体であることを発見しました（図3）。

本研究により、赤ちゃんの健全な脳が形成されるための精巧な仕組みが明らかになり、神経細胞と星状膠細胞のバランス異常が引き起こす脳異常の病態解明が期待されます。

本研究成果は、2019年6月7日（米国東海岸標準時間）に米国科学誌『*The Journal of Neuroscience*』のオンライン版に Early Release として掲載されました。

【研究の背景】

脳は、ヒトの臓器の中でも意識や記憶などに関わる大変重要な臓器です。また、脳神経疾患や精神疾患などのさまざまな病気とも関連することから、特に注目されています。脳の中には、さまざまな情報の処理を行う神経細胞と、主に神経細胞の働きを助ける星状膠細胞があります（図1）。**脳が正しく働くためには、赤ちゃんの脳が形成されるときに、適切な数の神経細胞と星状膠細胞が作られることが重要**です。神経細胞ばかり作られても、逆に星状膠細胞ばかり作られても、脳は正しく機能することができません。

赤ちゃんの脳が形成されるときには、神経細胞も星状膠細胞も、脳のほぼ全ての細胞を作るもととなる細胞「神経幹細胞」から作られます（図2）。赤ちゃんの脳が形成される際に、神経幹細胞は最初に神経細胞を作り、神経細胞を作り終わると星状膠細胞を作り始めます（図2）。**この神経幹細胞が作り出す脳細胞の運命を、神経細胞から星状膠細胞へと切り替えるスイッチは、適切な数の神経細胞と星状膠細胞を作り出すための鍵となることから注目されていますが、これまでその実体はほとんど分かっていませんでした。**

【研究成果の概要】

今回、本研究グループはマウスの脳を用いて、FGF シグナルと呼ばれる遺伝子経路が、神経幹細胞が作り出す2種類の脳細胞の運命を左右するスイッチの実体であることを世界に先駆けて明らかにしました（図3）。具体的には、FGFを脳内に導入することによってFGFシグナルを増強すると、本来は神経細胞になるべき細胞が星状膠細胞に変化することが分かりました。一方、FGFシグナルを抑制すると、星状膠細胞になるはずの細胞が神経細胞へと変化することが分かりました。

本研究により、赤ちゃんの健全な脳が形成されるときに、調和の取れた正しい数の神経細胞と星状膠細胞を作るための新しく精巧な仕組みが明らかとなりました。

【意義と今後の展望】

本研究グループは、脳の中において、神経幹細胞から神経細胞と星状膠細胞という全く異なる細胞が作り出される際に、その運命がたった一つのシグナルで決められていることを発見し、その実体を明らかにすることに成功しました。今後、FGFシグナルの異常がどのような脳神経疾患につながるかを明らかにすることにより、神経細胞と星状膠細胞のバランス異常が引き起こす脳異常の病態解明が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、金沢大学先魁プロジェクト2018、金沢大学超然プロジェクト、武田科学振興財団および三菱財団の支援を受けて実施されました。

【解説図】

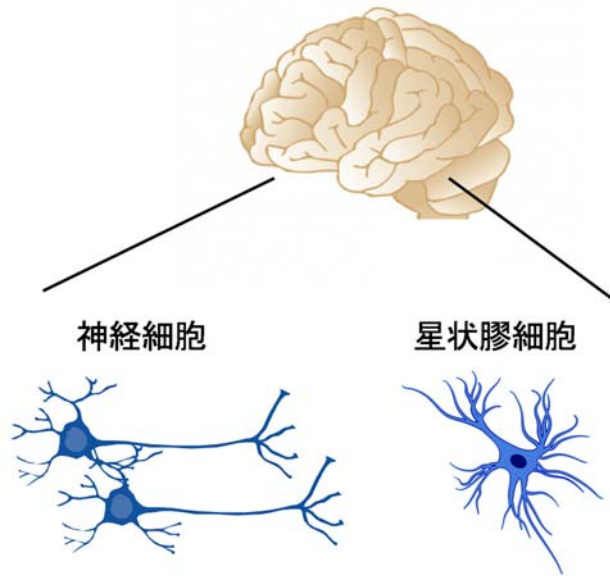


図 1. 脳の中の細胞の種類

脳の中には、情報を処理する神経細胞（左）と、主に神経細胞を助ける働きを持つ星状膠細胞（右）がある。その他の種類の細胞もあるが、ここでは省略している。

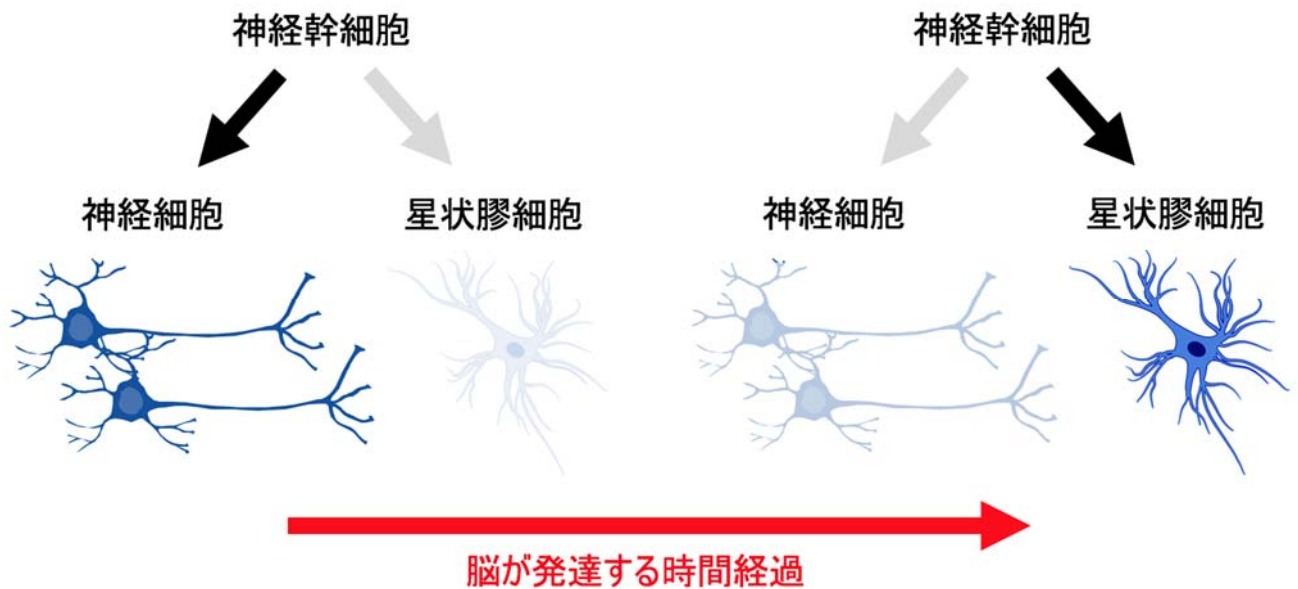


図 2. 脳の形成過程における神経幹細胞から神経細胞と星状膠細胞への分化

赤ちゃんの脳が形成されていくとき、神経細胞も星状膠細胞も神経幹細胞から作られる。作られる順番としては、最初に神経細胞が作られ（左）、その後に星状膠細胞が作られる（右）。

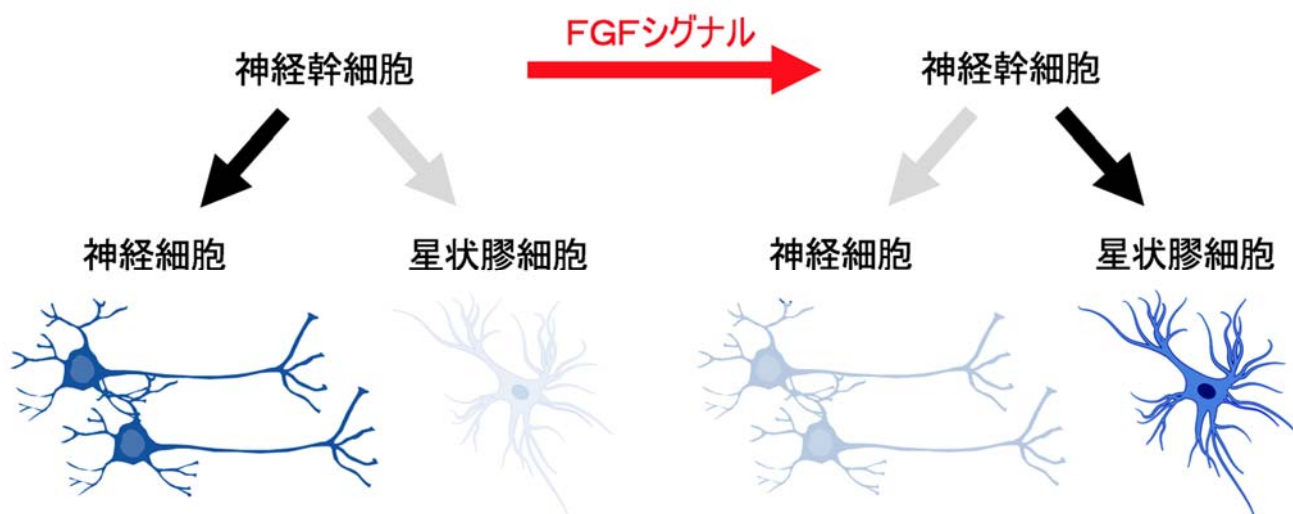


図3. 本研究のまとめ：神経細胞から星状膠細胞へと運命を切り替えるスイッチ
 本研究グループは、神経細胞から星状膠細胞へ運命を切り替えるスイッチの実体が、FGF シグナルであることを発見した。

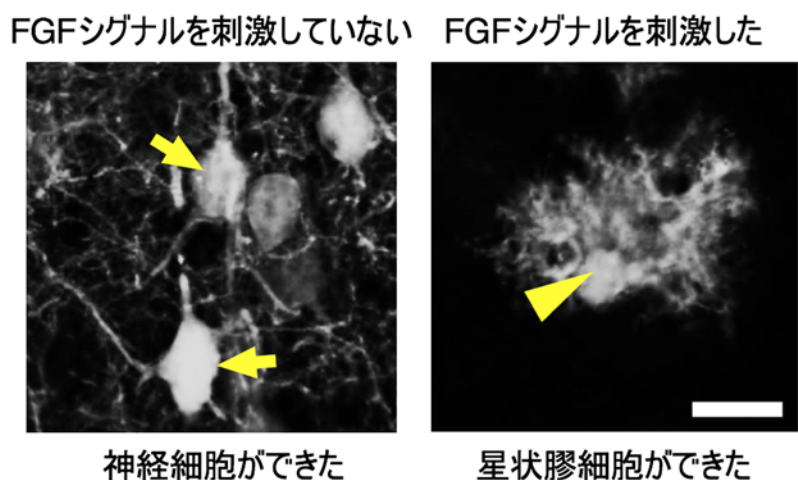


図4. FGF シグナルの刺激増強によって、神経幹細胞から作成される細胞の変化
 神経幹細胞から神経細胞が作られる条件で（左、矢印），FGF シグナルの刺激を増やしたところ星状膠細胞が作られるようになった（右、矢頭）。

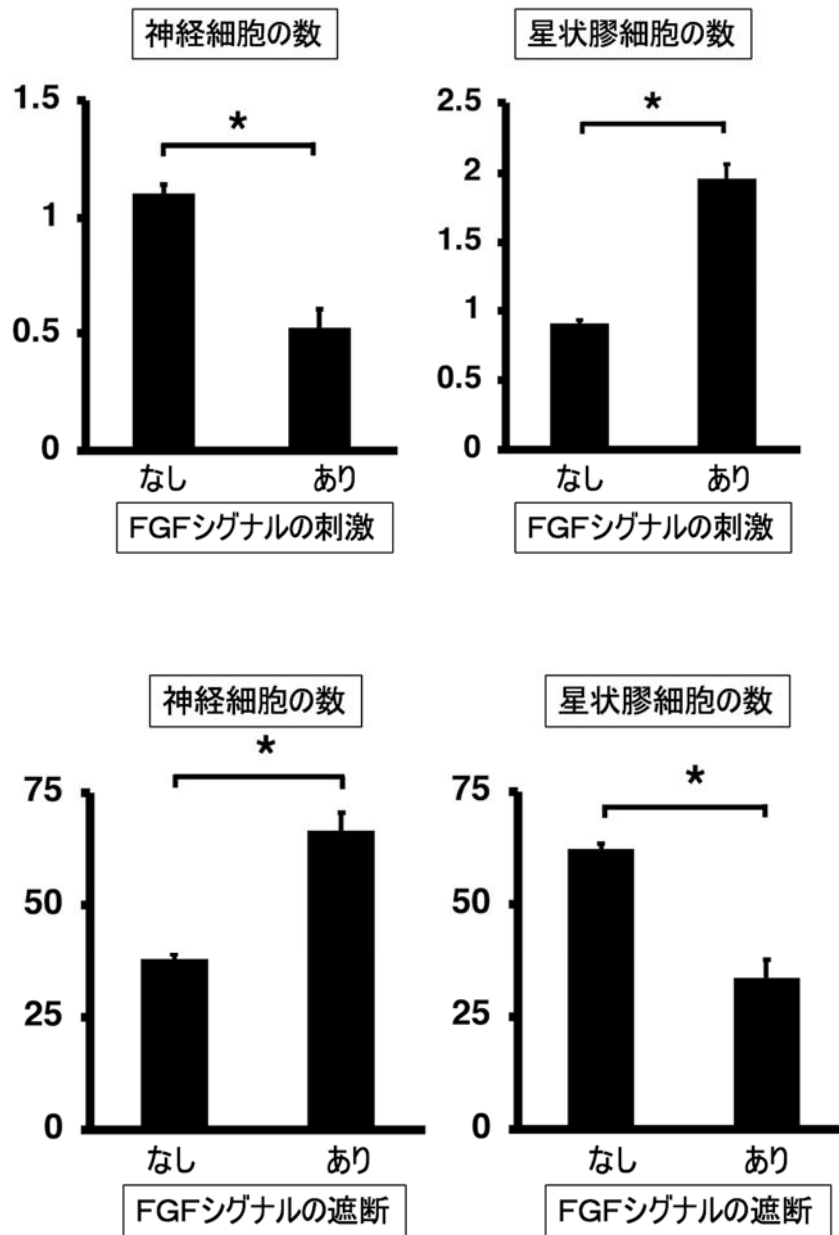


図5. FGF シグナルの増減による神経細胞と星状膠細胞の数の変化

FGF シグナルの刺激を増強すると、神経細胞は減り（上段左）、星状膠細胞が増えた（上段右）。他方、FGF シグナルの刺激を遮断したところ、神経細胞は増え（下段左）、星状膠細胞は減った。（下段右）。

【掲載論文】

雑誌名：The Journal of Neuroscience

論文名：FGF signaling directs the cell fate switch from neurons to astrocytes in the developing mouse cerebral cortex

(マウスの発達期大脳皮質において、FGF シグナルが神経細胞からアストロサイトへの運命転換を制御する)

著者：Tung Anh Dinh Duong, Yoshio Hoshiba, Kengo Saito, Kanji Kawasaki, Yoshie Ichikawa, Naoyuki Matsumoto, Yohei Shinmyo and Hiroshi Kawasaki

(トゥン アン ディン ドゥン, 干場義生, 齋藤健吾, 川崎寛二, 市川芳枝, 松本直之, 新明洋平, 河崎洋志)

掲載日時：2019年6月7日 (米国東海岸標準時間) オンライン版掲載

DOI : <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2195-18.2019>

※Early Release のため、最終修正が加わる可能性があります。

【用語解説】

※1 神経細胞

脳の中にある、主に脳の情報処理を行う細胞。さまざまな病気によって神経細胞が障害を受けると、脳の働きが低下し、記憶力低下などの症状が出る。

※2 星状膠 (せいじょうこう) 細胞

脳にある細胞の中で、神経細胞以外をまとめて膠細胞という。この膠細胞の代表格が星状膠細胞である。星型の形を持つことに由来して名付けられ、アストロサイトとも呼ばれる。神経細胞への栄養の補給や廃棄物の除去など、神経細胞の働きを助けることが知られている。

※3 神経幹細胞

神経細胞や膠細胞などを生み出す細胞。脳が形成されるとき、神経幹細胞は最初に神経細胞を作り出し、時間の経過と共に星状膠細胞を生み出すように変化する。

※4 線維芽細胞増殖因子 (FGF)

遺伝子の一種。身体のさまざまな部位で、細胞の分裂を増やし生存を助ける効果を持つことが知られていた。本研究により、神経細胞から星状膠細胞への運命を決定付けるという全く新しい働きがあることが分かった。

【本件に関するお問い合わせ先】

■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

■広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん 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