

各報道機関担当記者 殿

脳の進化の鍵となる仕組みを発見！ ～脳の高機能化の理解への手掛かりに～

金沢大学医薬保健研究域医学系の河崎洋志教授らの研究グループは、これまで研究が困難であった脳の進化の仕組みを、独自の遺伝子操作技術を用いて世界に先駆けて明らかにしました。

ヒトの脳の中でも大脳（※1，図1左）は、高度な脳機能に重要であるだけでなく、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。大脳の表面にある脳回（※2，図1右）は、大脳の高機能化に非常に重要であると考えられていますが、医学研究に用いられるマウスの脳には脳回がないことから、脳回ができる仕組みや、進化の歴史の中で何が起きて脳回が形成されたのかはほとんど分かっていませんでした。本研究グループは、マウスよりもヒトに近い高度な脳を持つ動物の脳の研究が、ヒトの脳機能を解明するために重要になると考え、発達した脳を持つ高等哺乳動物フェレット（※3）を用いた研究を独自に進めてきました。その結果、フェレットの脳の構造や機能の研究を進める上で有効な独自の研究技術の開発に世界に先駆けて成功してきました。

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用いて、大脳での脳回形成の仕組みや、大脳の進化の仕組みを世界に先駆けて明らかにしました。具体的には、脳回が形成されるためにはソニックヘッジホッグ（※4）というシグナル経路が重要であり、この経路が脳の進化の歴史の中で脳回形成の鍵となったことを発見しました。

本研究を発展させることにより、ヒトに至る脳の進化の仕組みやさまざまな脳神経疾患の原因究明、治療法開発に発展することが期待されます。

本研究成果は、2020年4月21日午前8時（英国時間）に英国オンラインジャーナル『eLife』に掲載されました。

【研究の背景】

ヒトは他の動物に比べて脳が著しく発達していることが特徴です。脳が発達したことによってヒトは特有の能力を獲得したと考えられています。脳の中でも大脳は、高次機能に関わる最も重要な場所であり、さまざまな脳神経疾患や精神疾患などとも関連することから特に注目されています。

大脳の発達に大きく関わっているのが、本研究で対象としている大脳の表面に存在する脳回と呼ばれる隆起です。ヒトなどの高等な動物の大脳の表面には多くの脳回があり、この脳回があることで、より多くの神経細胞を持つことが可能となり、脳の働きを発達させることができたと考えられています。しかし、研究で広く用いられるマウスの大脳には脳回がないことから、マウスを用いた脳回の研究は困難であり、脳回についての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、従来からマウスよりもさらにヒトに近い発達した大脳を持つ動物の研究が重要であると考え、高等哺乳動物フェレットを用いた研究を推進してきました。しかし、フェレットを用いる研究技術が整っていなかったため、本研究グループはフェレットの脳を遺伝子レベルから研究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、病気モデルのフェレットの作製に成功するなど（2015年、2017年）、高等哺乳動物を用いた脳研究で世界をリードしてきました。

【研究成果の概要】

今回、本研究グループは、**フェレットと当研究室がこれまでに確立した独自技術を組み合わせ、大脳に脳回が形成されるために重要な遺伝子を発見し、この遺伝子が脳の進化の鍵となったことを明らかにしました。** 具体的には、以下の3点を見いだしました。

1) ソニックヘッジホッグ経路が脳回をつくるために重要である。

フェレットの大脳のソニックヘッジホッグを独自技術により増加させたところ、大脳の脳回が正常よりも多く形成されることが分かりました（図2中）。一方、大脳のソニックヘッジホッグ経路を人為的に抑制したところ、脳回がうまく形成されずに小さくなりました（図2右）。これらの結果は、ソニックヘッジホッグ経路が脳回を形成するために重要であることを示唆しています。

2) マウスよりもフェレットにおいてソニックヘッジホッグ経路が強く働いていた。

脳回があるフェレットの大きな大脳と脳回がないマウスの小さな大脳において、それぞれソニックヘッジホッグ経路を比較したところ、フェレットの大脳ではマウスの大脳

よりも強くソニックヘッジホッグ経路が働いていることが分かりました（図3）。このことから、大脳の進化の過程で、ソニックヘッジホッグ経路が強く働くことが鍵となつて、大脳のサイズが大きくなるとともに、脳回を持つことができるようになったと考えられます。

3) ソニックヘッジホッグ経路は神経細胞の数を決定する遺伝子である。

ソニックヘッジホッグ経路が働く仕組みを調べたところ、ソニックヘッジホッグ経路が神経細胞の数をコントロールしていることが分かりました。ソニックヘッジホッグ経路を増やすと大脳の神経細胞が増え、逆にソニックヘッジホッグ経路を抑制すると神経細胞も減りました。このことから、ソニックヘッジホッグ経路は神経細胞の数を増やすことにより、脳回を形成すると考えられます（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、大脳に見られる脳回が形成される仕組みおよび大脳の進化の鍵となる遺伝子を明らかにしました。脳回に関する研究はこれまで限られており、今回の発見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、これまでのマウスを使った研究では困難であったヒトに至る脳の進化の仕組みやさまざまな脳神経疾患の原因解明に発展することが期待されます。

本研究成果は、文部科学省科学研究費補助金、金沢大学超然プロジェクト、金沢大学先魁プロジェクト2018 および武田科学振興財団などの支援を受けて行われました。

【掲載論文】

雑誌名：eLife

論文名：A discrete subtype of neural progenitor crucial for cortical folding in the gyrencephalic mammalian brain

(哺乳類動物の脳における脳回形成に重要な新たな神経前駆細胞サブタイプ)

著者：Naoyuki Matsumoto, Satoshi Tanaka, Toshihide Horiike, Yohei Shinmyo and Hiroshi Kawasaki

(松本直之、田中智、堀池俊秀、新明洋平、河崎洋志)

掲載日時：2020年4月21日午前8時（英国時間）にオンライン版掲載

DOI：10.7554/eLife.54873

【用語解説】

※1 大脳（図1左参照）

脳の大部分を占める左右一対の塊。頭蓋骨の直下にある。

※2 脳回（図1右参照）

大脳の表面に多く存在する隆起もしくはシワ。脳機能の発達に重要である。

※3 フェレット

イタチに近縁の高等哺乳動物であり、マウスに比べて脳が発達していることが特徴。

※4 ソニックヘッジホッグ

遺伝子の名前の1つ。発見者がファンだった家庭用ゲームのキャラクター「ソニック・ザ・ヘッジホッグ」から名付けられた。ソニックヘッジホッグにより制御される遺伝子経路をソニックヘッジホッグ経路という。今回、脳回を形成する際に重要であることが初めて明らかになった。

添付資料

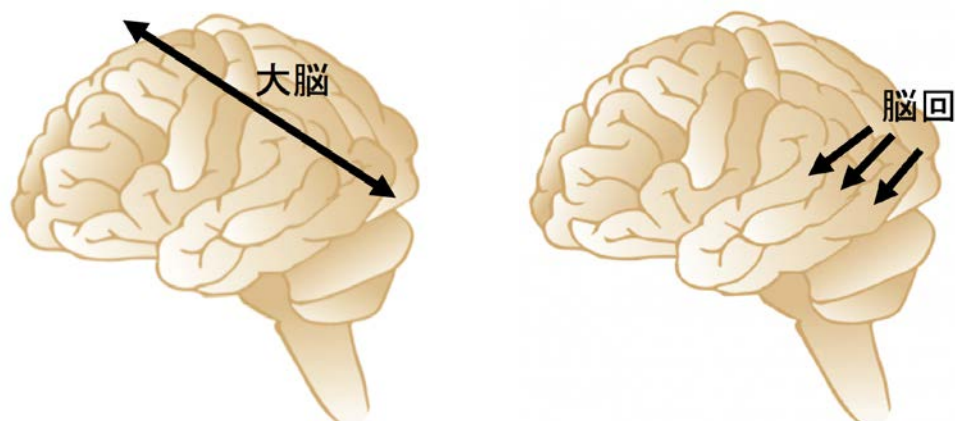


図1. 脳の外観

左) ヒトの脳を横から見たイラスト。大脳の場所を矢印で示した。

右) 脳回は大脳表面の隆起（矢印）。矢印で示した脳回以外にも多く見られる。

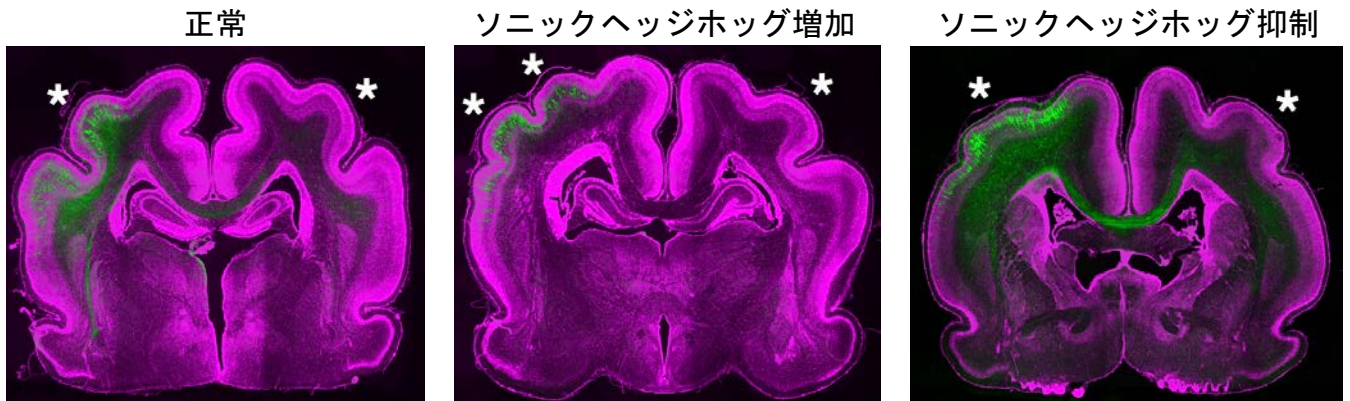


図2. ソニックヘッジホッグ経路は脳回をつくるために重要である

大脳の断面を前から見た写真。(左) 正常では左右で同じ数の脳回 (*) がある。(中) ソニックヘッジホッグを増加させると脳回 (*) が増えた (緑色部分)。(右) ソニックヘッジホッグを抑制すると脳回 (*) が小さくなった (緑色部分)。



図3. フェレットとマウスの大脳におけるソニックヘッジホッグ経路の働き

フェレットとマウスの大脳に含まれるソニックヘッジホッグの量を測定したところ、フェレットに多く含まれることが分かった。

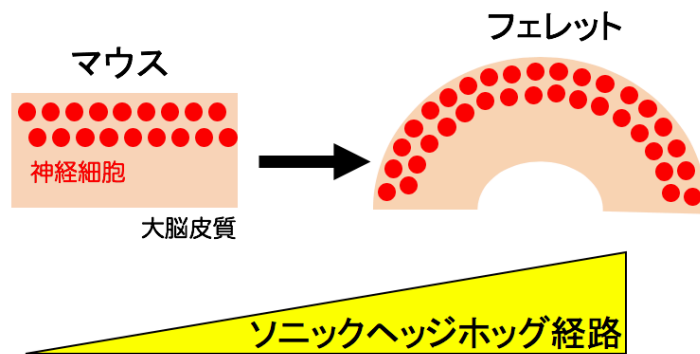


図4. 本研究のまとめ

大脳における脳回の形成にはソニックヘッジホッグ経路が重要であり，進化の歴史の中でソニックヘッジホッグ経路がより強くなったことが脳回の形成につながったと考えられる。

【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

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

上沼 孝平 (かみぬま たかひら)

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

堺 淳 (さかい あつし)

TEL : 076-265-2109

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