

各報道機関担当記者 殿

脳の進化の鍵となるグリア細胞の増加の 仕組みを発見！

金沢大学 医薬保健研究域 医学系 脳神経医学分野の河崎洋志 教授，新明洋平 准教授，神経解剖学分野の堀修 教授，革新ゲノム情報学分野の田嶋敦 教授、ベルギーのマシュー・ホルト 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、独自の研究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）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に関連することから、特に注目されています。ヒトに至る進化の歴史の中で、大脳は特に巨大化し高度な脳機能を獲得してきました。この高度な脳機能の獲得には、神経細胞とグリア細胞（※2，図2）がともにバランス良く増加することが重要だったと考えられています。しかし、研究でよく用いられるマウスの大脳はヒトの大脳に比べて小さく、マウスでは研究が困難であることから、神経細胞やグリア細胞の増加の仕組みは分かっていませんでした。本研究グループは、発達した脳を持つ高等哺乳動物フェレット（※3）を用いた独自の研究を進め、これまでに神経細胞の増加の仕組みを世界に先駆けて報告してきました。

今回、本研究グループは、これまで研究が遅れていた**グリア細胞の増加の仕組みを世界に先駆けて明らかにしました。**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の理解や脳神経疾患の原因究明に発展することが期待されます。**本研究成果は、2022年3月11日午後2時（米国東部時間）に米国オンラインジャーナル『*Science Advances*』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、高次脳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、神経細胞やグリア細胞の増加です。より多くの神経細胞やグリア細胞をバランス良く持つことにより、脳の働きを発達させることが可能になったと考えられています。しかし、研究で多く用いられるマウスの大脳は小さく、マウスを用いた研究が困難であることから、神経細胞やグリア細胞の増加の仕組みはあまりわかっていませんでした。

そこで本研究グループは従来より、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世界的にも独自の研究を推進してきました。フェレットを用いる研究技術が整っていなかったため、フェレットの脳を遺伝子レベルから研究するための技術を世界に先駆けて開発し、さらにこの技術を用いて神経細胞の増加の仕組みを解明するなど、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、これまでに研究が遅れていたグリア細胞に着目し、グリア細胞のなかでも特に数が多い星状膠細胞（※4、図2）の増加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。星状膠細胞は神経細胞と協調して脳機能に重要な役割を担っていることが知られており、ヒトの大脳では神経細胞の約1.4倍もの数の星状膠細胞が存在しています。しかし、ヒトに至る進化のなかで星状膠細胞が増加してきた仕組みはわかっていませんでした。

具体的には、以下の3点を見いだしました。

1) 線維芽細胞増殖因子(FGF) (※5)がフェレットの星状膠細胞で多く発現していました。

マウスとフェレットのグリア細胞に発現する遺伝子を比較したところ、フェレットの星状膠細胞においてFGF1とFGF2が多く発現していることを発見しました。FGF1とFGF2は、神経細胞や他のグリア細胞ではあまり発現しておらず、またマウスの星状膠細胞でもあまり発現していませんでした。この結果から、FGF1とFGF2がフェレットの星状膠細胞で特別な働きを持っている可能性があると考えられました。

2) FGF は星状膠細胞の増殖を促進させる重要な遺伝子であることがわかりました。

FGF1 と FGF2 の重要性を明らかにするために、星状膠細胞を培養し FGF で刺激したところ、星状膠細胞の増殖が著しく促進されました。逆に FGF 受容体の阻害剤を用いたところ、星状膠細胞の増殖が著しく抑制されました。培養実験に加えて、実際にマウスの大脳のなかで FGF を増やしてみたところ、培養実験と同様に星状膠細胞が著しく増加しました。それに対して、神経細胞の数には変化が見られませんでした。これらの結果から、星状膠細胞における FGF の発現が星状膠細胞の増加に重要であることがわかりました。

3) 星状膠細胞の増加は大脳の皺の形成に重要であることがわかりました。

ヒトなどの発達した大脳の特徴として、大脳の表面に見られる脳回（※6，図1）と呼ばれる皺が知られています。進化における脳回の獲得は脳機能の発達に重要と考えられていますが、マウスの大脳には脳回はないことから、脳回が作られてくるための仕組みは不明な点が多く残されていました。そこで、星状膠細胞の増加が脳回の形成を促進するのではないかと考えました。

脳回を持っていないマウスの大脳で星状膠細胞を増加させると、脳回に似た皺をマウスの大脳で再現することができました。逆に脳回を持つフェレットの大脳で星状膠細胞を減少させると、脳回の形成が損なわれました（図3）。これらの結果から、星状膠細胞の増加が、脳回を持つことに貢献したと考えられます。本研究グループは以前、神経細胞の増加も脳回に関わることを報告しており、神経細胞および星状膠細胞が協調して増加することにより、ヒトに至る進化の歴史のなかで脳回の獲得に繋がったことが示唆されました。

【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、大脳の進化における星状膠細胞の増加を司る仕組みを明らかにしました。これまでに大脳の進化における神経細胞の研究は行われていましたが、星状膠細胞の研究は少なく、今回の発見は世界に先駆けた研究成果です。

また星状膠細胞はアルツハイマー認知症や精神疾患などにも関わりと考えられていることから、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さまざまな脳神経疾患の原因解明や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、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：Science Advances

論文名：Localized astrogenesis regulates gyrification of the cerebral cortex

(局所的な星状膠細胞の生成が大腦皮質の脳回形成を制御する)

著者：Yohei Shinmyo, Kengo Saito, Toshihide Hamabe-Horiike, Narufumi Kameya, Akitaka Ando, Kanji Kawasaki, Tung Anh Dinh Duong, Masataka Sakashita, Jureepon Roboon, Tsuyoshi Hattori, Takayuki Kannon, Kazuyoshi Hosomichi, Michal Slezak, Matthew G. Holt, Atsushi Tajima, Osamu Hori and Hiroshi Kawasaki

(新明洋平, 齋藤健吾, 浜辺-堀池俊秀, 亀谷匠郁, 安藤晃生, 川崎寛二, トゥン アン デイン ドゥン, 坂下正考, ジュリポン ロブーン, 服部剛志, 観音隆幸, 細道一善, マイカル スレザック, マシュー G. ホルト, 田嶋敦, 堀修, 河崎洋志)

掲載日時：2022年3月11日午後2時(米国東部時間)にオンライン版掲載

DOI：10.1126/sciadv.abi5209

【用語解説】

※1 大脳(図1)

脳の大部分を占める左右一対の塊。高次脳機能を司っており、脳のなかでも特に重要な部位。

※2 グリア細胞(図2)

脳のなかには神経細胞とグリア細胞が存在する。神経細胞は情報処理を行う一方、グリア細胞は神経細胞のサポート的役割を担っていると考えられてきた。しかし、脳には神経細胞の10倍以上の数のグリア細胞があり、近年の研究でグリア細胞も脳機能に重要であることが明らかとなってきた。

※3 フェレット

イタチに近縁の哺乳動物であり、ヒトに似た発達した大脳を持っていることが特徴。本研究室はフェレットを用いた脳の研究で世界をリードしている。

※4 星状膠細胞(図2)

グリア細胞の1種。アストロサイトとも呼ばれる。グリア細胞のなかで最も多く存在し、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。星型の形を持つことから、このように呼ばれている。

※5 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。

※6 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皺。脳機能の発達に重要であり、自閉症や統合失調症で脳回異常が報告されていることから注目されている。

添付資料

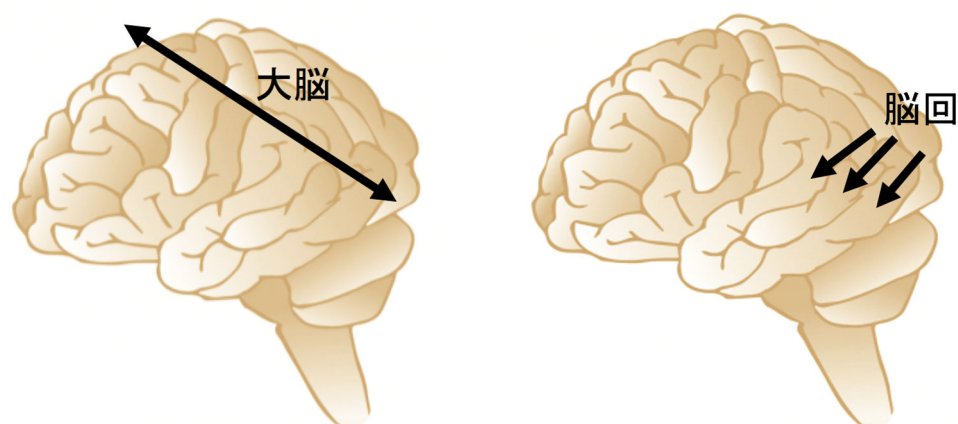


図1. 脳の外観

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)。大脳の表面全体に脳回が見られている。

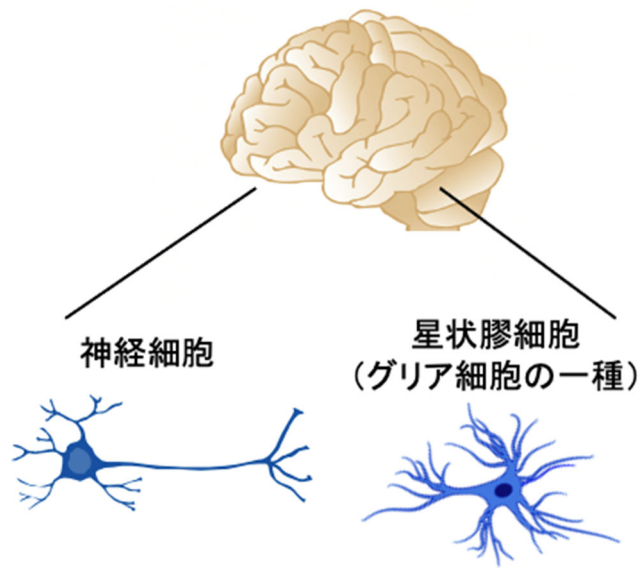


図2. 脳には神経細胞とグリア細胞がある

脳には神経細胞とグリア細胞が存在する。グリア細胞の代表的なものが星状膠細胞。

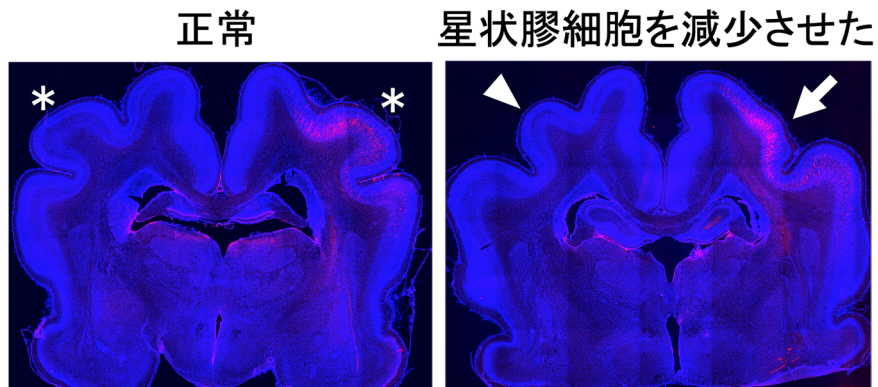


図3. 星状膠細胞の増加は脳回をつくるために重要である

大脳の断面を前から見た写真。

左) 正常では左右で同じ大きさの脳回 (*) がある。

右) 星状膠細胞を減少させた場所 (赤色) では、反対側 (矢頭) に比べて脳回が小さくなった (矢印)。

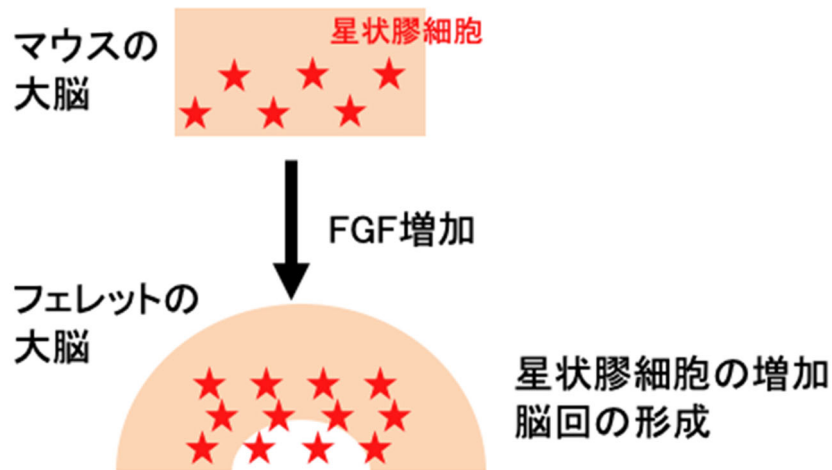


図4. 本研究のまとめ

大脳の断面の模式図。進化の歴史のなかで、FGFの増加が大脳における星状膠細胞（★）の増加および脳回の形成につながる鍵となる変化であることが明らかとなった。

【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

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 : kawasaki@med.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

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