

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14839

研究課題名(和文) 外的因子により制御される新たな脳回形成メカニズムの解明

研究課題名(英文) Exploring extrinsic mechanisms of folding formation in developing neocortex

研究代表者

佐藤 晴香 (Sato, Haruka)

熊本大学・発生医学研究所・特定事業研究員

研究者番号：70625780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本課題は、大脳のシワの形成メカニズムを明らかにすることを目的としている。特にシワが発生後期に形成されることに着目し、より早い時期に起こるニューロン産生ではなく、発生後期に現れる外的因子の関与に焦点を当てている。

シワ形成のモデル動物として、齧歯類でありながらシンプルなシワを持つモルモットと複雑なシワを持つカニクイザルの2種を用いた。シワ形成期に脳回に集積する因子を見出し、それを量的に操作するための遺伝子をモルモット胎児の大脳皮質へ導入したところ、シワ形成に影響が出た。これにより、発生後期に脳回で量的に増加する因子がシワ形成に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、ニューロン以外の因子がシワ形成期に脳溝よりも脳回に多く集積することでシワ形成が誘導されることが示唆された。外的要因によるシワ形成メカニズムを示すことにより、既存の仮説とは異なる新たなシワ形成機構を明らかにすることとなり、シワ形成機構の全容解明につながると考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, I investigated the mechanisms of folding formation in developing neocortex. As folding becomes obvious in later developmental stage compared to neurogenesis, I focused on extrinsic factors emerged in the stage.

To study cortical folding formation, two animal species were used. One is guinea pigs, which belong to rodents, but have simple folding in the neocortex. The other is cynomolgus monkeys, which have complicated cortical folding. First, I identified for factors accumulating in gyrus during cortical folding is formed. Next, genes responsible for controlling the amount of those factors were introduced into the neocortex of guinea pig embryos. As a result, folding formation was affected by the modification of the factors. These results suggest that cortical folding formation is regulated by extrinsic factors accumulating in gyrus in later developmental stage.

研究分野：神経発生

キーワード：大脳皮質 シワ形成 脳回・脳溝 外的要因 発生後期

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質のシワ形成機構については、マウス大脳における遺伝子操作技術の発展や、シワのある大脳を持つ霊長類や食肉目のモデル動物としての環境整備に伴って、解析可能な課題となってきた。当該分野の研究は近年活発化していた。同時期に、齧歯類に比べて霊長類や食肉目の大脳皮質により多く存在する神経前駆細胞として outer Radial Glia 細胞が発見され、これが進化過程において数を増大させたことが脳の拡大化だけでなくシワ形成にも寄与したとする仮説が当該分野の主流となった。マウスを用いてその仮説を示す論文が複数発表された。

これに対し、申請者はこれまで大脳皮質の領野形成における視床入力線維の役割を研究しており (Sato et al., 2012)、外的要因である視床軸索由来分子が大脳皮質の領野特異的な層構造の形成に関わる知見を得たことから、シワ構造の形成過程においても、大脳皮質に内在的なニューロンだけでなく、それ以外の外的要因が関与するのではないかと考えた。そこで、シワ形成期に脳回にどのような細胞種あるいは細胞成分が集積してくるのかを、シワを持つモルモットとカニクイザルを用いて組織学的に調べた。まずシワの形態はニューロン産生期よりも後期に発達すること、またその時期にあるいくつかの因子が脳溝よりも脳回に増加することがわかった。そこで、それら因子とシワ形成の因果関係を研究することにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ニューロン産生以外の外的要因によるシワ形成機構を明らかにすることである。シワ形成期に脳回に集積する因子に着目し、それらを量的に操作した時にシワ形成に影響が出るかどうかを調べることにより、外的要因によるシワ形成メカニズムを明らかにすることを目指した。これにより既存の仮説とは異なる新たなシワ形成機構を明らかにすることができ、シワ形成機構の全容解明につながると考えた。

3. 研究の方法

シワ形成メカニズムを調べるためのモデル動物として、シワを持たないマウスと同じ齧歯類でありながら、シンプルな2本のシワを持つモルモットを用いた。飼育が比較的容易で妊娠動物の購入が可能であり、またマウスと似た解剖学的特徴を持つため、組織構造の比較がしやすい点が利点である。さらに、よりヒトに近い複雑なシワを持つカニクイザルも用いた。単独の種を用いるよりも2種を比較することで、より普遍的なシワ形成原理を見出すことができることを期待した。

これら2種を用いて、組織学的解析によりシワ形成過程の解析や候補因子の脳回への集積過程の解析を行った。また、申請者らが確立したモルモット胎児への子宮内エレクトロポレーション法を用いて (Hatakeyama & Sato et al., 2017)、候補因子の量的操作を行うための遺伝子導入を行い、そのシワ形成への影響を調べた。

4. 研究成果

組織学的解析により同定したシワ形成と同時期に脳溝よりも脳回で量的に増加する因子について、シワ形成を誘導するかどうか因果関係を調べた。候補因子を量的に操作するための遺伝子を子宮内エレクトロポレーション法によりモルモット胎児の大脳皮質へ導入した。または、外科的に候補因子を減少させる手術を行い、生後に解析したところ、シワ形成に影響が出る結果を得た。これにより、ニューロン産生以外の発生後期に脳回で量的に増加する因子がシワ形成に関与することが示唆された。

さらに、その因子がシワ形成を誘導するメカニズムを明らかにするために、特定の細胞種のラベリングを含めた経時的組織学解析を行い、因子が脳回で増加する詳細な時期を同定し、その時に起こるシワ形成に関わる可能性のある現象を見出した。

本研究により、ニューロン以外の因子がシワ形成期に脳溝よりも脳回に多く集積することでシワ形成が誘導されることが示唆された。外的要因によるシワ形成メカニズムを示すことにより、既存の仮説とは異なる新たなシワ形成機構を明らかにすることとなり、シワ形成機構の全容解明につながると考える。

<引用文献>

1. Thalamus-Derived Molecules Promote Survival and Dendritic Growth of Developing Cortical Neurons.

Haruka Sato, Yuma Fukutani, Yuji Yamamoto, Eiichi Tatara, Makoto Takemoto, Kenji Shimamura, Nobuhiko Yamamoto.

J Neurosci. 32(44):15388-402. 2012.

2. Developing guinea pig brain as a model for cortical folding.

Jun Hatakeyama*, Haruka Sato*, Kenji Shimamura. * equally contributed

Dev Growth Differ. 2017 May;59(4):286-301. doi: 10.1111/dgd.12371. Epub 2017 Jun 5.
PMID: 28585227

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Haruka Sato, Jun Hatakeyama, Takuji Iwasato, Nobuhiko Yamamoto, Kenji Shimamura |
| 2. 発表標題 Area-specific laminar organization is regulated by thalamocortical axons through axon-derived NRN1 and VGF in developing neocortex |
| 3. 学会等名 ISDN 2018: 22nd Biennial Meeting of the International Society of Developmental Neuroscience (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Haruka Sato, Jun Hatakeyama, Takuji Iwasato, Nobuhiko Yamamoto, Kenji Shimamura |
| 2. 発表標題 Area-specific laminar organization is regulated by thalamocortical axons through axon-derived secretory protein VGF in developing neocortex |
| 3. 学会等名 第53回日本発生生物学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐藤晴香 |
| 2. 発表標題 大脳皮質の領野特異的な層構造の形成は視床皮質軸索に由来する分泌タンパク質VGFにより制御される |
| 3. 学会等名 第13回神経発生討論会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学発生医学研究所脳発生分野
http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/brain_morphogenesis/

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|