

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月11日現在

機関番号：63801

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23657151

研究課題名（和文）終脳新皮質層個性を生み出す発生プログラムの古い起源

研究課題名（英文）An ancient origin of neurogenetic mechanisms for neocortical layer-specific neurons

研究代表者

平田 たつみ (HIRATA TATSUMI)

国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・准教授

研究者番号：80260587

研究成果の概要（和文）：

哺乳類の終脳新皮質には、特徴的な「層構造」が存在する。この層構造は、全ての哺乳類に共通して観察されるが、哺乳類以外の動物には存在しないため、哺乳類の進化に伴って突如現れた進化的に新しい脳構造であると考えられてきた。我々は、終脳に層構造を持たないニワトリにおいても、哺乳類大脳新皮質に類似の神経細胞が存在し、哺乳類型の神経発生機構を駆動できることを見いだした。つまり、新皮質の層特異的神経細胞を生み出す機構は、大脳新皮質「層構造」が誕生するより以前の哺乳類と鳥類の共通祖先の段階から存在していたことになる。

研究成果の概要（英文）：

The most remarkable characteristic of the mammalian neocortex is its layered structure. Because all, but only the mammalian species, have this layered structure in the telencephalon, it has been accepted as a “new” brain structure that recently evolved in the mammalian lineage. We, however, found that the non-mammalian chicken has neurons homologous to mammalian neocortical layer-specific neuron subtypes and can activate the mammalian-type neurogenetic mechanism to produce them. The results suggest that the so-called “mammalian-type” neocortical neurogenetic mechanism was already inherent in the last common ancestor of mammals and birds before actual evolution of the layered neocortex in the mammalian lineage.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：神経、進化、発生

## 1. 研究開始当初の背景

ほ乳類における爆発的な知能の進化は、終脳新皮質の高度な発達に起因すると信じられている。その中でも、最も決定的な変化は「層構造」を獲得したことだろう。各層には、性質の似た細胞が整然と一列に並んで、高次情報処理の基本単位となっている。

ほ乳類の脳皮質において、まず、将来下層を占める事になる神経細胞が神経前駆細胞から生み出される。その後、神経前駆細胞は、より上層を占める神経細胞を順々に生みだして、最終的に6層からなる新皮質を作りあげる。終脳層構造は、全ての哺乳類に共通して観察されるが、鳥類や爬虫類など哺乳類以外の動物には認められない。そのため、哺乳類の進化に伴って突如現れた、進化的に新しい脳構造であると考えられてきた。

## 2. 研究の目的

終脳に層構造を持たないニワトリをモデル生物に用いて、神経発生のおくみを調べることで、哺乳類終脳新皮質層構造進化のおくみにせまった。

## 3. 研究の方法

(1)哺乳類の終脳新皮質で層特異的に発現するマーカー遺伝子のニワトリオーソログをクローニングし、ニワトリ終脳における発現パターンを *in situ hybridization* により調べた。

(2)ニワトリ胚を用いて、終脳神経前駆細胞の動態や、神経細胞への分化活性、分化した神経細胞の移動パターンを、発生学的胚操作により解析した。

(3)ニワトリ胚の終脳神経前駆細胞を単離培養し、培養下で分化する神経細胞の種類を特定した。

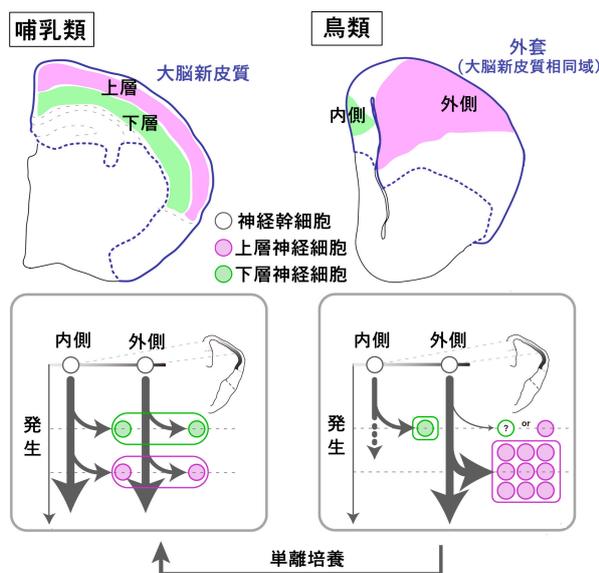
## 4. 研究成果

ほ乳類の脳皮質において、終脳新皮質の各層に特異的に発現する遺伝子がいくつか知られている。そのうち上層および下層特異的に発現する転写制御因子を選んで、ニワトリオーソログ遺伝子をクローニングし、ニワトリ終脳における発現パターンを解析した。その結果、終脳に層構造を持たないニワトリにおいても、遺伝子発現レベルで、ほ乳類新皮質の上層や下層に相同な神経細胞が存在することが明らかになった。しかしこれらの細胞は、ニワトリ脳では、層状ではなく塊状に分布していた。具体的には、下層タイプ神経細胞は終脳の内側に、上層タイプ神経細胞は終脳の外側に分布する (図上段)。

この神経細胞分布の違いの理由を探るために、発生期のニワトリの終脳における神経細胞の発生と移動パターンを解析した。その結果、ニワトリの終脳においては、下層タイプの神経細胞は内側に位置する神経前駆細胞から、上層タイプの神経細胞は外側の神経前駆細胞からもっぱら生み出されることがわかった (図下段)。つまり、ニワトリ終脳では、下層と上層の神経細胞がそれぞれ異なる部位で産生されるため、最終的に偏った分布がもたらされると考えられる。それに対して、哺乳類においては、神経前駆細胞の性質は内側でも外側でもほぼ均一で、どこの位置からも下層細胞と上層細胞が時間差で生み出される。したがって、哺乳類型と非哺乳類型終脳との決定的な違いは、神経前駆細胞の能力の空間的な違いであると考えられた。

しかし、培養系を用いた解析から、ニワトリ神経前駆細胞の驚くべき潜在能力が明らかになってきた。いくら空間的に能力が制限されたニワトリの神経前駆細胞であっても、ひとたび脳から取り出して培養下に置けば、ほ乳類に類似の発生プログラムを発揮して、

まず下層タイプの神経細胞を生み、次に上層タイプの神経細胞を時間差で生み出し始めるのである。つまり、神経前駆細胞の能力を制限しているのは、ニワトリ終脳環境であって、前駆細胞自身の性質ではない。前駆細胞のデフォルトとしての性質は、ほ乳類であろうとニワトリであろうと、順繰りに多様な神経細胞を生む多能性を備えていると考えられる。



以上の研究結果を踏まえて、あらためてニワトリタイプの神経分布が確立される様子を再解釈してみよう（図下段）。ニワトリでは、内側の神経前駆細胞は、まず下層タイプの神経細胞を生み出すが、その後まもなく早期に神経発生を終了してしまう。そのため、内側からは上層タイプの神経細胞は生まれない。これに対して、外側の神経前駆細胞は、早い時期には何かしらの神経細胞を少数生むが、そのあと爆発的に神経発生能力を高めて大過剰の上層タイプ神経細胞を生み出す。これが、見かけ上、外側からは上層タイプ神経細胞ばかりが生まれる理由となると考えられる。

これまで、終脳新皮質の層特異的な個性を生み出す発生プログラムは、哺乳類独自の新

皮質獲得とリンクして同時期に共進化してきたと考えられてきた。本研究結果は、層個性を生み出す発生プログラムが、哺乳類固有に進化してきた訳ではなく、大脳新皮質の層構造が進化する前から、おそらく祖先的な羊膜類において既に存在していた事を意味する。これは、これまで信じられてきた大脳新皮質進化の定説をくつがえすものである。

哺乳類の知能の進化は、誰もが一度は興味をもつ人類の根源的な疑問であろう。しかし、その一般的な興味とは裏腹に、この疑問に真っ向から取り組む研究はほとんど行なわれてこなかった。動物種ごとの脳構造の違いを調べた比較形態学的研究はいくつかあるが、それ以上に、発生メカニズムにまで踏み込んで、違いや共通性が議論されることはまずなかった。その意味で、実験生物学的に、新皮質層構造進化のプロセスを探った本研究は、非常に新しい試みであった。実際、培養することで初めて、脳を眺めているだけでは判らなかったニワトリ神経幹細胞の隠された性質が初めて明らかになった。

本研究成果の論文公表の際にはプレスリリースし、いくつかのインターネットニュースで取り上げられた。論文雑誌社のビデオ抄録や featured article、ポッドキャスト、さらには Faculty1000 にも取り上げられるなど、国内外を通じて反響は大きかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

(1) I. K. Suzuki and T. Hirata (2013):

Neocortical neurogenesis is not really “neo”: a new evolutionary model derived

from a comparative study of chick pallial development. review, *Dev. Growth Differ.* 55, 173-187. 査読有 DOI: 10.1111/dgd.12020.

(2) I.K. Suzuki and T. Hirata (2012): Evolutionary conservation of neocortical neurogenetic program in the mammals and birds. review, *BioArchitecture* 2, 1-6. 査読有 DOI:10.4161/bioa.21032

(3) I.K. Suzuki, T. Kawasaki, T. Gojobori and T. Hirata (2012): The temporal sequence of the mammalian neocortical neurogenetic program drives mediolateral pattern in the chick pallium. *Dev. Cell* 22, 863-870. 査読有 DOI:10.1016/j.devcel.2012.01.004

(4) T. Hirata, T. Kumada, T. Kawasaki, T. Furukawa, A. Aiba, F. Conquet, Y. Saga and A. Fukuda (2012): Guidepost neurons for the lateral olfactory tract: expression of metabotropic glutamate receptor 1 and innervation by glutamatergic olfactory bulb axons. *Dev. Neurobiol.* 72, 1559-1576 査読有 DOI: 10.1002/dneu.22030.

(5) Y. Sato, S. Mita, N. Fukushima, H. Fujisawa, Y. Saga and T. Hirata (2011): Induction of axon growth arrest without growth cone collapse through the N-terminal region of four-transmembrane glycoprotein M6a. *Dev. Neurobiol.* 71, 733-746. 査読有 DOI: 10.1002/dneu.20941.

(6) Y. Sato, M. Iketani, Y. Kurihara, M. Yamaguchi, N. Yamashita, F. Nakamura, Y.

Arie, T. Kawasaki, T. Hirata, T. Abe, H. Kiyonari, S.M. Strittmatter, Y. Goshima and K. Takei (2011): Cartilage acidic protein-1B (LOTUS), an endogenous Nogo receptor antagonist for axon tract formation. *Science* 333, 769-773. 査読有 DOI: 10.1126/science.1204144

(7) Y. Sato, N. Watanabe, N. Fukushima, S. Mita and T. Hirata (2011): Actin-independent behavior and membrane deformation exhibited by the four-transmembrane protein M6a. *PLoS One* 6 e26702, 1-13. 査読有 DOI:10.1371/journal.pone.0026702.

[学会発表] (計 7 件)

(1) T. Hirata, The making of the mammalian neocortex. CDB Symposium – The Making of a Vertebrate, 2013 年 3 月 4-6 日, 神戸

(2) T. Hirata, Mammalian-type neurogenetic potential in chick pallial neural progenitors. Symposium “Circuit Construction in the Mammalian Cerebral Cortex: Genetic and Imaging Approaches” 2012 年 12 月 15-16 日 三島

(3) I. K. Suzuki and T. Hirata, Neocortical neurogenesis is not really “neo”: a new evolutionary model derived from a comparative study of the chick pallial development. 7th International Chick Meeting, 2012 年 11 月 14-18 日名古屋

(4) I. K. Suzuki, T. Gojobori and T. Hirata,

Generation program of neocortical layer-specific neurons predates mammalian emergence. Society for Molecular Biology and Evolution (SMBE), 2011年7月28日, 京都

〔図書〕(計1件)

鈴木郁夫、平田たつみ 大脳新皮質における神経新生プログラムの哺乳類と鳥類との進化的な保存性 ライフサイエンス新着論文レビュー 2012年5月9日版

<http://first.lifesciencedb.jp/archives/4739>

〔その他〕

ホームページ等

研究機関のニュース

<http://www.nig.ac.jp/Research-Highlights/992/1029.html>

<http://www.nig.ac.jp/english/highlight/991/1030.html>

Developmental Cell のビデオ抄録

<http://download.cell.com/developmental-cell/mmcs/journals/1534-5807/PIIS153458071200038X.mmc2.mp4>

Faculty of 1000

<http://f1000.com/prime/14257009>

その他、インターネットニュースにも多数取り上げられた。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

平田 たつみ (HIRATA TATSUMI)

国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・准教

授

研究者番号：80260587

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

鈴木郁夫 (SUZUKI K. IKUO)

国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・研究員

研究者番号：30600548

(H23)