

令和4年10月5日

各報道機関文教担当記者 殿

## 進化における脳細胞の変化を発見！

金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学分野の Roboon Jureepon 博士研究員，服部剛志准教授，堀修教授，脳神経医学分野の河崎洋志教授，新明洋平准教授，革新ゲノム情報学分野の田嶋敦教授，統合神経生理学分野の三枝理博教授の共同研究グループは、**独自の研究技術により脳の進化の仕組みを明らかにしました。**

ヒトに至る進化の過程において、脳が巨大化することにより高度な脳機能を獲得してきました。この脳の巨大化においては、脳を構成する細胞である神経細胞とグリア細胞（※1）の細胞数や細胞の大きさの増加が一因と考えられています。しかしながら、研究でよく使用されるマウスの脳はサイズが小さく、この脳の巨大化にともなう神経細胞やグリア細胞の特徴の変化についてはあまり分かっていませんでした。

今回、本研究グループは、この**グリア細胞の特徴が進化の過程において大きく変化していることを明らかにしました。**本研究をさらに発展させることにより、**高次機能を担う脳の進化の仕組みに対する理解が進むだけでなく、脳神経疾患の原因究明につながる****ことが期待されます。**

本研究成果は、2022年10月6日3時（日本時間）に国際学術誌『*Frontiers In Cellular Neuroscience*』のオンライン版に掲載される予定です。

## 【研究の背景】

哺乳類の進化の過程において脳は巨大化し、高次機能を獲得してきました。特に大脳皮質といわれる部位は、ヒトにおいて顕著に発達しており、脳にはしわの形成がみられます。大脳皮質のサイズが大きくなった一因として、脳を構成する細胞である、神経細胞とグリア細胞の数が増えたことが重要だと考えられています。神経細胞は進化とともにその細胞の数だけでなく、その形態をより複雑化することでシナプスと呼ばれる神経細胞同士のつながりを増やしてきました。しかしながら、グリア細胞の特徴が進化に伴いどのように変化してきたかについては、あまり研究が行われてきませんでした。グリア細胞の一種であるアストロサイト（※2）は、神経細胞への栄養の供給、神経回路の形成、脳内の炎症など多様な機能を持ち、最近では、認知機能や情動にも関係するなど脳機能に重要であることが分かってきています。今回、本研究グループは、通常研究に用いられる実験動物であるマウスよりも、より発達した脳を持つフェレットからこのアストロサイトだけを単離・培養することに成功しました。そして、これらの細胞をマウスから単離した細胞と比較することにより、アストロサイトの特徴の違いを明らかにできるのではないかと考えました。

## 【研究成果の概要】

高等哺乳動物であるフェレットは、マウスの脳よりもサイズが大きく、しわを持つ大脳皮質を持ち、神経細胞、グリア細胞の数も多いことが知られています。本研究グループは、このフェレットの生後の脳からアストロサイトと呼ばれるグリア細胞の一種を単離・培養することに成功し、その解析を行いました。その結果、**フェレットのアストロサイトはその細胞の形態、遺伝子の発現、増殖能力が、マウスのアストロサイトと異なっていることを発見しました** (図1)。

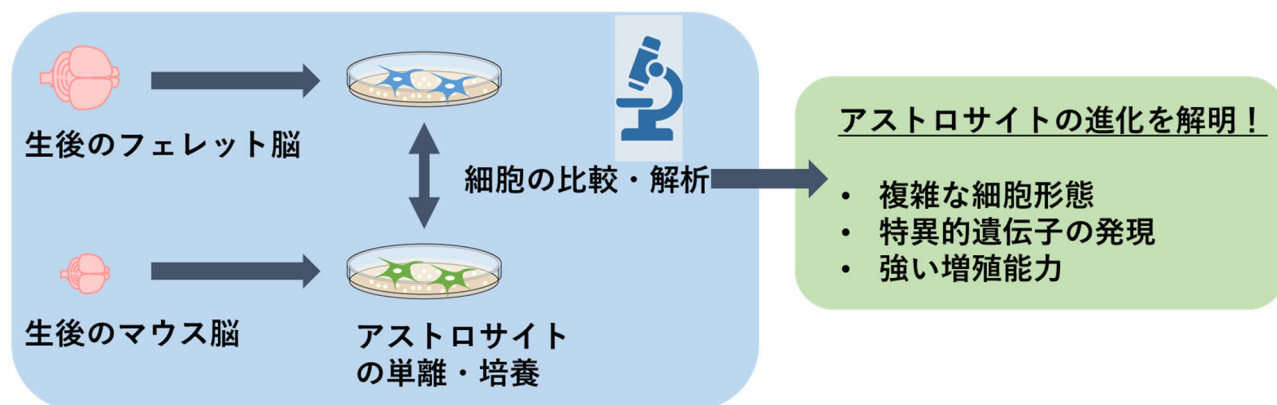
具体的には、まずフェレットのアストロサイトを顕微鏡で観察を行ったところ、マウスのアストロサイトよりも複雑な形をしていることが分かりました。フェレットのアストロサイトは細胞体から延びる突起が長く、その枝分かれの数も多く、細胞体が小さいことが分かりました(図2)。この複雑な形態は、神経細胞との連絡をより効率的に行うために有利であり、ヒトにおいてより複雑化した神経ネットワークの形成や機能を促進する働きがあると予想されます。さらに、増殖する細胞だけを染めることができる抗体を用いて、フェレットのアストロサイトの増殖能力を調べました。その結果フェレットのアストロサイトは、増殖する能力がマウスのアストロサイトよりも強いことも分かりました。この強い増殖能力は、高等哺乳動物においてアストロサイトの数がより多いことの原因と考えられます。次に、フェレット及びマウスのアストロサイトの全ての遺伝子についてその発現量を調べました。その結果、フェレットのアストロサイトにはマウスには発現していない特徴的な遺伝子が存在していることを発見しました。これらのフェレットに特徴的な遺伝子にはヒトのアストロサイトと共通の遺伝子が含まれていました。これらの遺伝子は、進化した脳を持つ哺乳動物特有の高次機能に関わる遺伝子である可能性が考えられます。

### 【今後の展開】

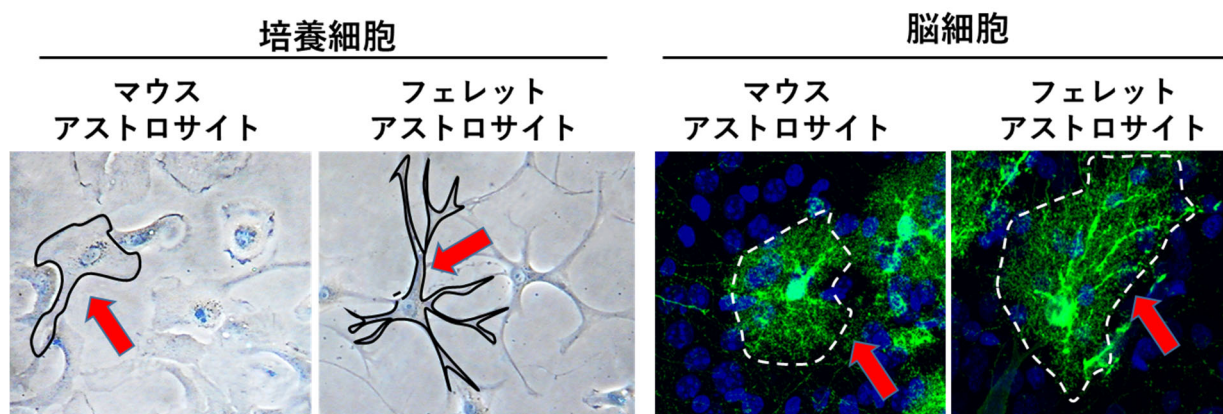
今回、本研究グループはアストロサイトを単離・培養することにより、脳の進化によりグリア細胞が変化していることを明らかにしました。これまでに進化における神経細胞の変化については研究が行われてきましたが、グリア細胞についての研究は少なく、現在、脳の進化や高次機能におけるグリア細胞の役割は非常に注目されている研究領域となっています。

また、アストロサイトは自閉スペクトラム症（※3）などの発達障害、アルツハイマー病などの神経変性疾患に関与することが知られています。本研究を発展させることにより、これまでマウスを使用した研究では困難であった脳神経疾患の原因解明や治療法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、文部科学省研究費補助金、金沢大学超然プロジェクト、金沢大学魁プロジェクト2018の支援を受けて実施されました。



**図1 本研究の内容**：進化した脳を持つフェレットよりアストロサイトを単離し、マウスのアストロサイトと比較・解析することにより、進化における細胞の特徴の変化を明らかにした。



**図2 細胞の形態の違い**：フェレットのアストロサイトはマウスのアストロサイトよりも長い突起を多く持ち、小さい細胞体を持つことが分かった。(赤矢印：細胞の輪郭を実践及び点線で示す。)

### 【掲載論文】

雑誌名：Frontier In Cellular Neuroscience

論文名：Isolation of ferret astrocytes reveals their morphological, transcriptional, and functional differences from mouse astrocytes

(培養フェレットアストロサイトはマウスアストロサイトと異なる細胞の形態，遺伝子発現，機能を持つ。)

著者名：Jureepon Roboon, Tsuyoshi Hattori, Dinh Thi Nguyen, Hiroshi Ishii, Mika Takarada-Iemata, Takayuki Kannon, Kazuyoshi Hosomichi, Takashi Maejima, Kengo Saito, Yohei Shinmyo, Michihiro Mieda, Atsushi Tajima, Hiroshi Kawasaki, Osamu Hori

(ローブン ジュリーポン，服部 剛志，ディン ティ ヌエン，石井 宏史，宝田 美佳，観音 隆幸，細道 一善，前島 隆司，齋藤 健吾，新明 洋平，三枝 理博，田嶋 敦，河崎 洋志，堀 修)

掲載日時：2022年10月6日3時（日本時間）にオンライン版に掲載

DOI：10.3389/fncel.2022.877131

## 【用語解説】

### ※1 グリア細胞

脳に存在する細胞で、3種類（アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイト）に分類される。

### ※2 アストロサイト

グリア細胞の一種。神経細胞への栄養供給、脳内の環境維持、神経伝達の制御、神経炎症の制御など重要な機能を持つことが明らかにされ、注目されている。

### ※3 自閉スペクトラム症

自閉症を含む、コミュニケーションの障害、限定された興味などを特徴とする発達障害の一つ。多くの遺伝的要因が関与しており、その数は人口の1%以上に及ぶと言われている。

---

## 【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 准教授

服部 剛志（はっとり つよし）

TEL：076-265-2162

E-mail：thattori@staff.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

藤橋 真紀（ふじはし まき）

TEL：076-265-2109

E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp