

[PRESS RELEASE]

2020年4月28日



知性の起源につながる細胞のかたちの変化

～大脳皮質の進化をもたらした神経細胞移動に関する論文掲載について～

本研究成果のポイント

- 哺乳類と爬虫類の脳の発生過程を比較して神経細胞の移動様式を検討した結果、胎児期に移動する神経細胞のかたちの変化に大きな違いが存在することが明らかとなった。
- 哺乳類独特の神経細胞の「かたちの変化」は、進化の過程で独自に獲得したものと推測され、哺乳類独特の大脳皮質の形状や脳面積の拡大など、ヒトを含めた哺乳類における高度な知性の獲得につながった進化のブレイクスルーであったと予測される。
- 長年謎に包まれていたヒトを含む哺乳類の大脳皮質の進化的起源の一端を解明、新たな視点から、脳の先天異常の原因究明への進展が期待される。

京都府立医科大学大学院医学研究科 神経発生生物学 准教授 野村真らの研究グループは、大脳皮質の発生過程における神経細胞の移動様式の多様性を生み出す機構を解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『Cell Reports』にアメリカ東部時間 2020年5月5日11時(日本時間：5月6日午前1時)付けで掲載されますのでお知らせします。

ヒトを含む哺乳類の大脳皮質は6層の層構造を構築します。層を構成する神経細胞は胎児期に脳の内側から外側へと移動しますが、その際に細胞の形態を大きく変化させます。こうした大脳皮質の6層構造や神経細胞の移動様式が進化の過程でどのようにして出現したのかは謎に包まれていました。本研究では、哺乳類と爬虫類の脳の発生過程における神経細胞の移動様式を比較し、**神経細胞の移動に伴う細胞のかたちの変化**をコントロールするメカニズムがどのように進化してきたのかを解明しました。本研究成果をもとに、我々の知性を司る大脳皮質の発生と進化のメカニズムの一端が明らかとなり、脳の先天性疾患などの原因究明へと進展していくことが期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Cell Reports 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 アメリカ合衆国 オンライン閲覧 可 (URL) http://www.cell.com/cell-reports/home 掲載予定日 2020年5月5日11時(日本時間：5月6日1時)
論文情報	論文タイトル(英・日) (英) Changes in Wnt-dependent neuronal morphology underlie the anatomical diversification of neocortical homologues in amniotes. (日) Wntシグナルに依存した神経細胞形態変化が羊膜類の大脳皮質相同領域における解剖学的多様性の基盤となる。

代表著者 京都府立医科大学 神経発生生物学・野村真 共同著者 有 東京都医学総合研究所 脳神経回路形成プロジェクト 丸山千秋 理化学研究所 生命機能科学研究センター 清成寛 京都府立医科大学 神経発生生物学 後藤仁志 京都府立医科大学 神経発生生物学 小野勝彦

【論文概要】

1 研究分野の背景

哺乳類の高度な知性を司る最上位中枢として機能しているのが大脳皮質です。大脳皮質には膨大な数の神経細胞が存在していますが、これらの神経細胞は大脳皮質の中で秩序だった6層の層構造を形成しています。各層を構成する神経細胞は脳の異なる場所に神経線維を伸ばし、大脳皮質に特徴的な神経回路を形成しています。大脳皮質の神経細胞は、すべて胎児期の神経前駆細胞（マトリックス細胞・用語解説を参照）から産生されます。神経前駆細胞は脳室帯と呼ばれる脳の内側の領域に存在し、ここで産生された神経細胞は脳の外側へと移動しますが、その際に神経細胞は大きくかたちを変化させながら脳の表層に到達することによって、秩序立った6層構造が完成します。

近年、大脳皮質の発生過程における神経細胞の移動様式とそのコントロールに関わる分子機構が解明されつつあります。しかし、こうした哺乳類に独特の大脳皮質構造が進化の過程でいつ出現したのか、特に大脳皮質の構築過程における神経細胞の移動様式がどのようにして進化したのか、といった問題については全く明らかとなっていませんでした。

哺乳類は羊膜類と呼ばれる動物群に属しており、同じ羊膜類には爬虫類や鳥類が含まれます。特に爬虫類の大脳はサイズが小さく、背側皮質と呼ばれる大脳皮質に相当する領域は3層のシンプルな構造を形成することから、爬虫類の背側皮質から哺乳類の大脳皮質が進化したのではないかと考えられてきました。しかしながら、哺乳類以外の皮質構造の発生過程の研究は皆無であり、こうした仮説の検証はされていませんでした。

2 研究内容・成果の要点

哺乳類の大脳皮質の発生過程では、神経細胞の移動様式として3つのモードが存在することがわかっています。まず、脳室帯から神経細胞が分化する際、神経前駆細胞が持っていた突起（放射状突起・用語解説を参照）をそのまま受け継ぎ、突起を縮めながら細胞体が脳の表層に移動するモード（細胞体トランスロケーション）、神経細胞が複数の短い突起を様々な方向に伸ばしつつ移動するモード（多極性細胞移動）、さらに神経細胞の形態が多極性に変化し、近傍の神経前駆細胞の放射状突起を足がかりとしながら脳の表層に向かう移動モード（ロコモーション）が存在します。新しく産生された神経細胞はすでに移動を終えた神経細胞を乗り越えて脳の表層に到着する、いわゆる「インサイドアウト（内側から外側への皮質構築）」の様式で大脳皮質の6層構造が形成されます。

そこで本研究では、爬虫類の皮質構造が形成される際の神経細胞の移動様式や形態の変化について詳細な観察を行いました。当研究室では、マダガスカル産地上性ヤモリ（ソメワケササクレヤモリ）の胚操作と遺伝子導入技術を開発しており（Nomura et al. Nature Communications 2013）、本研究でもこの手法を用いて爬虫類の神経細胞を緑色蛍光タンパク質（GFP）で可視化し、移動中の細胞の形態を観察しました。その結果、爬虫類の背側皮質では細胞体トランスロケーション、多極性神経細胞移動は認められましたが、ロコモーション

ョン型の神経細胞移動モードは観察されませんでした。また、爬虫類の皮質は外側から内側へと神経細胞が蓄積していく「アウトサイドイン」の様式で形成され、分化した神経細胞が凝集することで層構造が形成されることが明らかとなりました。

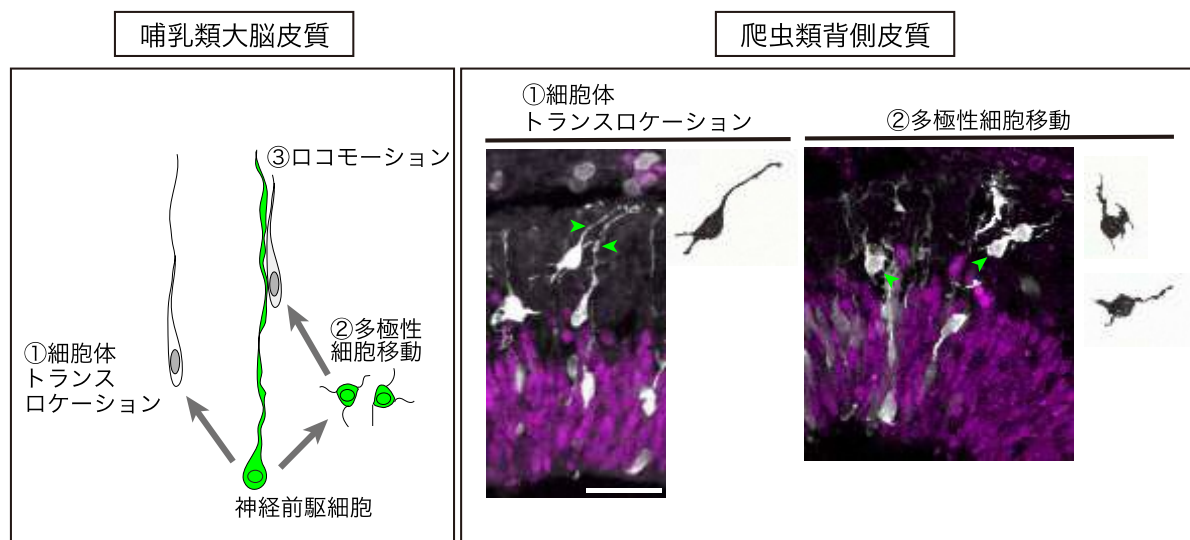
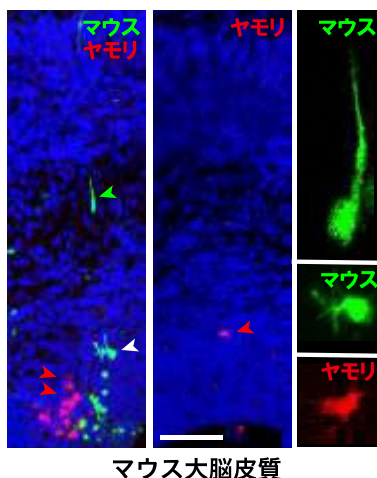


図1 哺乳類の大脳皮質と爬虫類背側皮質の発生過程における神経細胞移動。哺乳類大脳皮質(左)の形成過程では、神経前駆細胞から産生された神経細胞は①細胞体トランスロケーション、②多極性細胞移動、③ロコモーションの3つの移動モードによって大脳皮質を構築する。一方、爬虫類の背側皮質(右)では①、②の細胞移動は観察されたが、③ロコモーション型の細胞移動が観察されなかった。

次に、こうした種を超えて共通した神経細胞の移動モードと、種に固有の細胞移動モードがどのような分子機構によってコントロールされているのかを検証しました。爬虫類(ヤモリ)の神経細胞を哺乳類(マウス)の大脳皮質に移植したところ、爬虫類の神経細胞は多極性の形態を維持しており、双極性の形態(ロコモーション型)にはなりません(図2左)。すなわち、種に固有の神経細胞の移動形態は移動する細胞自身の違いによるものであることが推測されました。

近年、神経細胞の移動形態を制御するシグナル経路が多く報告されています。本研究では、こうした分子の中でも Wnt (ウイント) シグナル(用語解説を参照)に着目しました。Wnt シグナルは分泌性の Wnt タンパク質によって活性化されるシグナル経路であり、細胞の増殖や分化、さらに形態の変化に不可欠な役割を果たします。哺乳類大脳皮質の発生過程では、細胞体トランスロケーション型の神経細胞移動、また多極性から双極性のロコモーション型の神経細胞移動への転換の際、細胞内の Wnt シグナルの活性化レベルが減弱します。一方、爬虫類の背側皮質で Wnt シグナルの活性化レベルを検証した結果、多くの神経細胞において Wnt シグナルが高レベルのまま維持されていることがわかりました(図2右)。

異種間細胞移植による細胞形態変化の検討



爬虫類脳における Wnt シグナル活性の検出

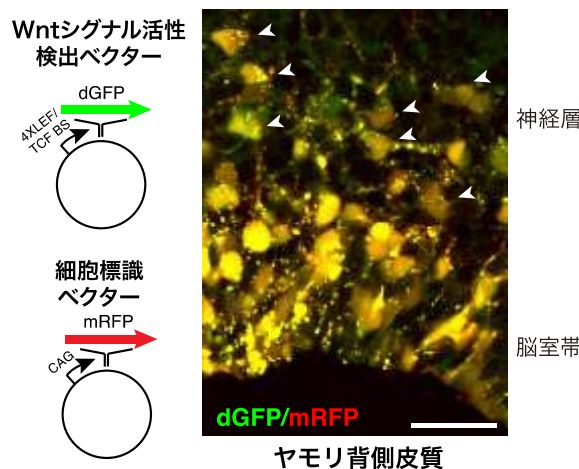


図2 多極性の神経細胞における高い Wnt シグナル活性。(左) 緑色蛍光タンパク質 (GFP) で標識したマウスの神経細胞と、赤色蛍光タンパク質 (mRFP) で標識したヤモリの神経細胞を混合し、マウス大脳皮質への移植を行った。移植されたマウスの神経細胞 (緑) は多極性から双極性へと形態を変化させ、ロコモーション型の移動を示した (中央上段の拡大写真)。一方、ヤモリ由来の神経細胞 (赤) は多極性の形態を維持していた (中央下段の拡大写真)。(右) Wnt シグナルの検出が可能なベクターをヤモリ背側皮質に導入したところ、mRFP で標識されたヤモリ神経細胞の大部分で Wnt シグナルの活性 (dGFP) が確認され、ヤモリの神経細胞において Wnt シグナルが高い状態のまま維持されていることが明らかとなった (写真は緑と赤の重ね合わせ)。

そこで、爬虫類の神経細胞における Wnt シグナルの活性を人為的に減弱させた場合、神経細胞の形態がどのように変化するかを検討しました。その結果、Wnt シグナルが阻害された神経細胞では突起の数が大幅に減少し、多極性の神経細胞移動から細胞体トランスロケーション型へと移動モードを変化させました。一方、Wnt シグナルを減弱させてもロコモーション型の神経細胞移動モードは爬虫類では出現しなかったことから、この細胞移動モードが哺乳類独自の発生メカニズムに依存していることが推測されました (図3)。

今回の研究内容の重要なポイントは以下の3点です。

- 1) 哺乳類と爬虫類の脳の形成過程における神経細胞の「かたちの変化」とその分子メカニズムに共通点があることを発見しました。これは両者の共通祖先の脳がすでに同じような作られ方をしていたことを示唆しています。
- 2) 一方、哺乳類脳の形成過程でしか見られない独特の神経細胞のかたちの変化が存在することも見出しました。この神経細胞のかたちの変化は、哺乳類の進化の過程で独自に獲得されたものと推測されます。
- 3) 神経細胞のかたちの変化によって、哺乳類に特徴的な大脳皮質の6層構造の形成や脳表面積の拡大が起こったと考えられます。これはヒトを含めた哺乳類における高度な知性の獲得につながった進化のプレイクスルーであったと予測されます。

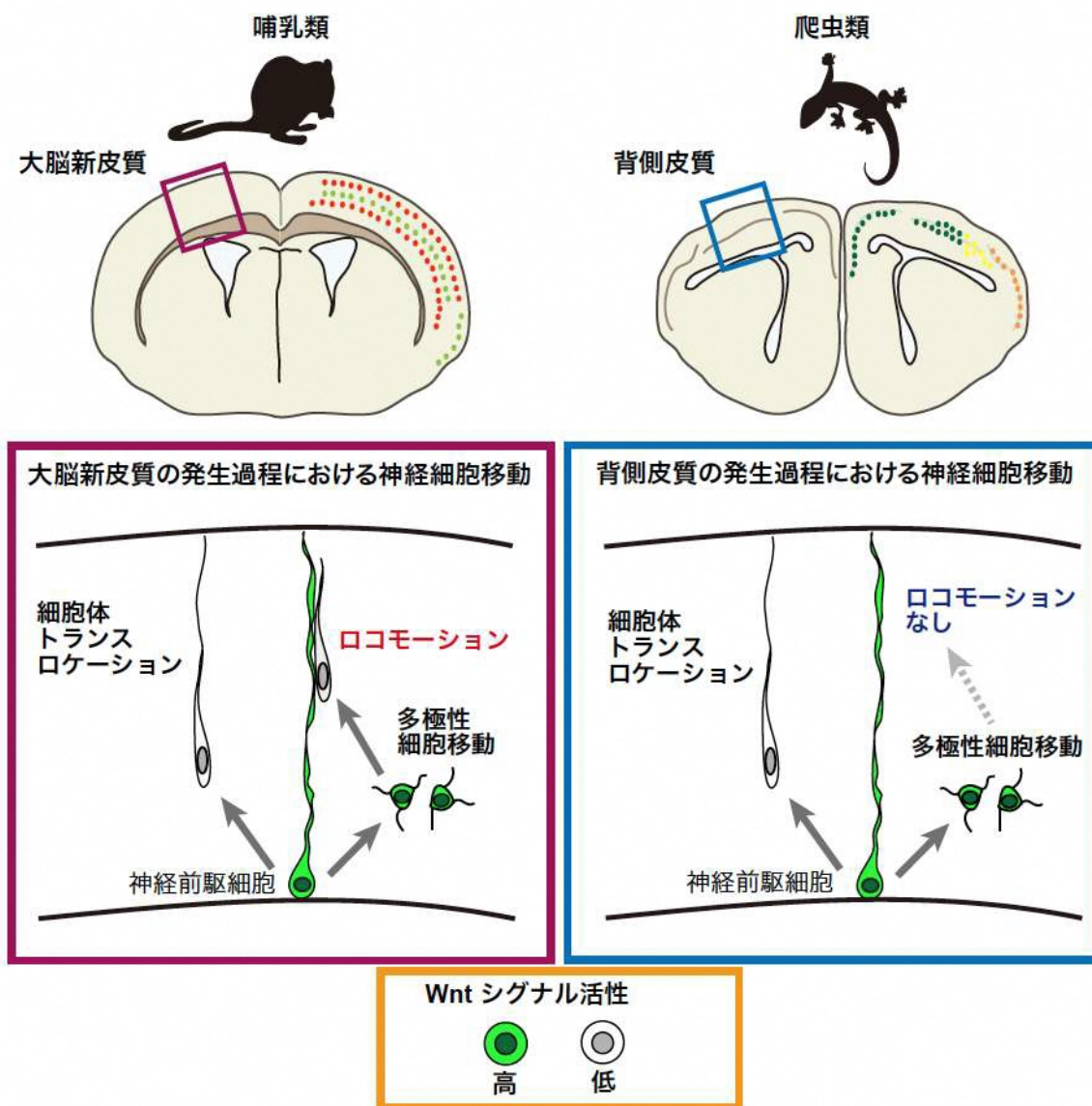


図3 哺乳類と爬虫類の脳の発生過程における神経細胞移動と Wnt シグナルの役割。多極性細胞移動では Wnt シグナル活性が高い状態で維持されている。一方、細胞体トランスロケーション、ロコモーションの移動モードでは Wnt シグナルは低い状態となる。ロコモーション型の神経細胞移動は哺乳類大脳皮質の発生過程でしか見られず、この細胞移動モードの獲得が大脳皮質の解剖学的特徴の進化をもたらしたと考えられる。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究は哺乳類の大脳皮質を構成する神経細胞の移動様式とその進化をもたらしたメカニズムの一端を明らかにしたものです。ヒト大脳皮質の構造と機能については神経解剖学や神経科学の教科書にも詳細に記載されていますが、その進化的起源については長年多くの研究者が議論を続けてきました。本研究は哺乳類大脳皮質の進化過程を細胞・分子レベルで検証したものであり、我々の脳の成り立ちやその由来に対する新たな知見をもたらすものです。

報道解禁日：(ラジオ・テレビ・WEB) 2020年5月6日 午前1時
(新聞)：2020年5月6日 朝刊

本研究で明らかとなった哺乳類独自の神経細胞移動モードは、哺乳類大脳皮質の正常な発生に不可欠なプロセスです。脳の先天疾患の中でも神経細胞移動の異常に起因する疾患の多くがこの細胞移動モードに関連しており、本研究の成果はこうした疾患の原因に関する進化医学的な理解を与えるものです。

神経科学分野における進化の研究は、臨床医学分野に加え、遺伝学や生化学、薬理学、心理学など、生命科学の広範囲における研究基盤となるものです。本研究の成果をより発展させることにより、大脳皮質の成り立ちとその起源の解明のみならず、脳の先天疾患の原因究明や新たな治療方法の開発に貢献することが期待されます。

用語解説

(1) 神経前駆細胞

胎児期の脳原基に多く存在する細胞で、神経細胞やグリア細胞を生み出す能力を持つ。こうした特性から、マトリックス細胞という名称が藤田哲也・京都府立医科大学名誉教授により提唱されている。

(2) 放射状突起

神経前駆細胞(マトリックス細胞)が持つ、脳の表層に向かって放射状に伸びた線維構造。細胞体トランスロケーションでは神経細胞が移動する際にこの放射状突起を縮めながら移動する。また、ロコモーション型の神経細胞移動の足場としても重要な役割を果たす。

(3) Wnt シグナル

Wnt タンパク質が細胞表面上の受容体に結合することによって伝達される細胞間および細胞内シグナル伝達経路。幹細胞の増殖や分化、細胞の移動に重要な役割を果たし、発生や再生における組織構築腫瘍の増殖、転移などにも大きな影響を与える。

本研究は以下の研究費の支援を受けて行われました。

- 科学技術振興機構(JST)・戦略的創造研究推進事業・さきがけ(JPMJPR12AA)(野村真)
- 日本学術振興会 科学研究費補助金・新学術領域「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」(16H01394 および 18H04701)(野村真)
- 日本学術振興会 科学研究費 基盤研究(B)(17H03552)(野村真)
- 日本学術振興会 科学研究費補助金・新学術領域「脳構築における発生時計と場の連携」(19H04795)(丸山千秋)
- 日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤研究(C)(17K07428)(丸山千秋)
- 公益財団法人・山田科学振興財団研究助成金(野村真)

<p><研究に関すること> 神経発生生物学・准教授・野村真 電 話：075-703-4941 E-mail:tadnom@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 広報センター[事務局：企画・研究支援課]土屋 電 話：075-251-5804 E-mail:kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	--