

令和 5 年度研究開発成果概要書

採 択 番 号 23001
 研究開発課題名 国際共同研究プログラムに基づく日米連携による脳情報通信研究(第 6 回)
 副 題 脳回形成におけるアストロサイト産生の役割 in vivo と in silico の統合的研究

(1) 研究開発の目的

大脳は、脳神経系における情報処理の基盤となる重要な脳部位である。大脳は他の動物に比べてヒトにおいて特に発達しており、表面に皺構造を持つことが特徴である。この皺構造により高度な情報処理が可能となったと考えられていることから、皺構造の機能的意義や形成原理の解明は重要な研究課題である。本研究開発では細胞の挙動と組織形態変化との間の時空間的相互作用の解析を通じて、皺構造の発達に至る形成原理と皺構造の機能的意義を明らかにすることを目的とする。

(2) 研究開発期間

令和 5 年度から令和 8 年度 (36 か月)

(3) 受託者

国立大学法人金沢大学<代表研究者>

(4) 研究開発予算 (契約額)

令和 5 年度から令和 8 年度までの総額 57 百万円 (令和 5 年度 10 百万円)
 ※百万円未満切り上げ

(5) 研究開発項目と担当

研究開発項目 1 フェレット大脳での遺伝子操作技術の開発

- 1-1. フェレット大脳におけるアストロサイト特異的かつ時期特異的な遺伝子操作技術の開発 (国立大学法人金沢大学)
- 1-2. フェレット大脳におけるオリゴデンドロサイト特異的かつ時期特異的な遺伝子操作技術の開発 (国立大学法人金沢大学)

研究開発項目 2 アストロサイト異常が引き起こす大脳構造異常

- 2-1. アストロサイト障害を引き起こす遺伝子の探索 (国立大学法人金沢大学)
- 2-2. アストロサイト異常による大脳異常の経時変化 (国立大学法人金沢大学)

研究開発項目 3 オリゴデンドロサイト異常が引き起こす大脳構造異常

- 3-1. オリゴデンドロサイト障害を引き起こす遺伝子の探索 (国立大学法人金沢大学)
- 3-2. オリゴデンドロサイト異常による大脳異常の経時変化 (国立大学法人金沢大学)

研究開発項目 4 皺構造の発達における力学的仮説の検証

- 4-1. 皺構造の発達における力学的仮説の検証 (国立大学法人金沢大学)

(6) 特許出願、外部発表等

		累計 (件)	当該年度 (件)
特許出願	国内出願	0	0
	外国出願	0	0
外部発表等	研究論文	1	1
	その他研究発表	7	7
	標準化提案・採択	0	0
	プレスリリース・報道	0	0
	展示会	0	0
	受賞・表彰	0	0

(7) 具体的な実施内容と成果

研究開発項目1 フェレット脳での遺伝子操作技術の開発

1-1. フェレットの脳におけるアストロサイト特異的かつ時期特異的な遺伝子操作技術の開発を行うために、アストロサイト特異的プロモータを入手し、それを利用したプラスミドをいくつか構築した。マウスの脳に子宮内電気穿孔法を用いて、これらのプラスミドを導入して動作確認を行った。脳の切片を作成し GFP の発現とアストロサイトマーカーの免疫二重染色を行ったところ、マウスのアストロサイトでの GFP 遺伝子発現が見られるプロモータを確認することができた。

1-2. フェレットの脳におけるオリゴデンドロサイト特異的かつ時期特異的な遺伝子操作技術の開発を行うために、オリゴデンドロサイト特異的プロモータを入手し、それを利用したプラスミドをいくつか構築した。マウスの脳に子宮内電気穿孔法を用いて、これらのプラスミドを導入して動作確認を行った。脳の切片を作成し GFP の発現とオリゴデンドロサイトマーカーの免疫二重染色を行い、その発現を確認している。

研究開発項目2 アストロサイト異常が引き起こす脳構造異常

2-1. アストロサイト障害を引き起こす遺伝子の探索を文献的に行った。またフェレットのアストロサイトで高発現する遺伝子を探索するために RNAseq 解析を行ったところ、いくつかの候補遺伝子を見つけている。現在それらの抗体や in situ probe を入手・作成しており、準備ができ次第フェレット脳皮質における発現分布を解析する。

2-2. アストロサイト異常による脳異常の経時変化
令和6年度から実施

研究開発項目3 オリゴデンドロサイト異常が引き起こす脳構造異常

3-1. オリゴデンドロサイト障害を引き起こす遺伝子の探索を文献的に行ったが、現時点では適切な候補は見いだせておらず、今後も探索を継続する。

3-2. オリゴデンドロサイト異常による脳異常の経時変化
令和6年度から実施

研究開発項目4 皺構造の発達における力学的仮説の検証

4-1. 皺構造の発達における力学的仮説の検証
令和7年度から実施

(8) 今後の研究開発計画

研究開発項目1 フェレット脳での遺伝子操作技術の開発

1-1. 昨年度にマウスで動作確認したプラスミドをフェレット脳皮質に導入し、フェレットの脳におけるアストロサイト特異的かつ時期特異的な遺伝子操作が可能か検討する。

1-2. マウスの脳に子宮内電気穿孔法を用いてプラスミドを導入して動作確認を継続する。脳の切片を作成し GFP の発現とオリゴデンドロサイトマーカーの免疫二重染色を行い、その発現を確認する。マウスで動作確認できれば、プラスミドをフェレット脳皮質に導入し、フェレットの脳におけるオリゴデンドロサイト特異的かつ時期特異的な遺伝子操作が可能か検討する。

研究開発項目2 アストロサイト異常が引き起こす脳構造異常

2-1. 見いだした候補遺伝子の発現分布を検討するために、現在それらの抗体や in situ probe を入手・作成しており、準備ができ次第フェレット脳皮質における発現分布を解析する。実際にこれらの遺伝子を操作することにより、フェレット脳皮質のアストロサイトを操作できるか検討する。

2-2. 2-1で見いだした遺伝子を操作し、フェレット脳皮質におけるアストロサイト異常を引き起こした脳をサンプリングし、経時的な解析を行う。

研究開発項目3 オリゴデンドロサイト異常が引き起こす脳構造異常

3-1. オリゴデンドロサイト障害を引き起こす遺伝子の探索を継続する。見いだした候補遺伝子の発現分布を検討するために、それらの抗体や in situ probe を入手・作成し、準備ができ次第フェレット脳皮質における発現分布を解析する。実際にこれらの遺伝子を操作することにより、フェレット脳皮質のオリゴデンドロサイトを操作できるか検討する。

3-2. 3-1で見いだした遺伝子を操作し、フェレット大脳皮質におけるオリゴデンドロサイト異常を引き起こした大脳をサンプリングし、経時的な解析を行う。

研究開発項目4 皺構造の発達における力学的仮説の検証

4-1. 皺構造の発達における力学的仮説の検証
令和7年度から実施

(9) 外国の実施機関

University of Notre Dame (米国)