

令和 7 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 か月間)

(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 7 年度 19 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	2	0
	その他研究発表	33	18
	標準化提案・採択	0	0
	プレスリリース・報道	7	0
	展示会	0	0
	受賞・表彰	1	1

(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

すでに完了している。

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

すでに完了している。

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

文献的探索および RNAseq 解析により焦点を絞っていた候補遺伝子の分布を in situ hybridization や免疫組織染色法により検討を行ったところ、フェレット大脳皮質において S100 β やグルタミン合成酵素がアストロサイトに特異的に発現していることがわかった。この結果はマウスの結果と一致しており、これらの遺伝子の発現が動物種を超えて保存されていることから、アストロサイトにおいて機能的に重要であることが示唆された。

2-2. アストロサイト異常による脳異常の経時変化

1-1 で作成したシステムを用いてジフテリア毒素をアストロサイト特異的に発現させたところ、アストロサイトが特異的に減少していることを確認した。そこでアストロサイトを減少させた脳における脳回形成過程の画像を経時的に取得した。さらにアストロサイトのマーカーで免疫組織染色を行った画像を経時的に取得した。取得した画像を米国側実施機関である University of Notre Dame の Holland 博士と共有し、数理的な解析を行った。

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

免疫組織染色や in situ hybridization により検討を行ったところ、プロテオリピドタンパク質がフェレット大脳皮質においてオリゴデンドロサイトに特異的に発現していることがわかった。ただし発現の経時変化を解析したところ発現開始時期が遅く、脳回形成との関連は少ない可能性が出てきた。転写因子 Sox10 はオリゴデンドロサイトに比較的高発現しており、また経時変化でも比較的早期より発現していたが、一部他の細胞にも発現が見られ特異性に問題があることがわかった。

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

3-1 で見いだしていた遺伝子についていずれも課題があることが分かったために、問題点の解決を優先することとした。

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

アストロサイトを特異的に減少させた脳における脳回形成過程の画像、アストロサイトのマーカーで免疫組織染色を行った経時的画像を米国側研究者である University of Notre Dame の Holland 博士に提供し、Holland 博士のグリア細胞の脳回形成における役割の数理解析の結果と照らし合わせた。Holland 博士とオンラインミーティングを繰り返し、さまざまな力学的仮説のなかで実験データを支持する仮説を検討した。その結果、従来の pushing 説とは異なる pulling 説を支持する新たなデータを得た。

(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. 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

すでに完了している。

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

すでに完了している。

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

すでに完了している。

2-2. アストロサイト異常による脳異常の経時変化

1-1 で作成したシステムを用いてジフテリア毒素をアストロサイト特異的に発現させ、アストロサイトを減少させた脳における脳回形成過程の画像をさらに多く取得する。さらにアストロサイトのマーカーで免疫組織染色を行った画像を経時的に取得する。これらの取得した画像を米国側実施機関である University of Notre Dame の Holland 博士に共有し、数理的な解析を継続する。

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

これまでに解析した遺伝子は、発現時期が遅い傾向にある、もしくはオリゴデンドロサイト以外の細胞にも発現が見られるなどの問題があったことから、さらに遺伝子の探索を継続する予定である。

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

3-1 で見だしていた遺伝子についていずれも課題があることが分かったために、問題点の解決を優先している。課題が解決すれば、1-1 で作成したシステムを用いてジフテリア毒素をオリゴデンドロサイト特異的に発現させ、オリゴデンドロサイトを減少させた脳における脳回形成過程の画像を取得する。さらにオリゴデンドロサイトのマーカーで免疫組織染色を行った画像を経時的に取得し、米国側実施機関である University of Notre Dame の Holland 博士に共有する。

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

さらに多くのアストロサイトを特異的に減少させた脳における脳回形成過程の画像、アストロサイトのマーカーで免疫組織染色を行った経時的画像を米国側研究者である Holland 博士に提供し、Holland 博士のグリア細胞の脳回形成における役割の数理的解析の結果と照らし合わせる。Holland 博士とオンラインミーティングを繰り返し、pulling 説の妥当性を検証する。

(9) 外国の実施機関

University of Notre Dame (米国)