

1. 研究課題・受託者・研究開発期間・研究開発予算

- ◆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
- ◆受託者：(大) 金沢大学
- ◆研究開発期間：令和5年度～令和8年度(36か月間)
- ◆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)

2. 研究開発の目標

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。

3. 研究開発の成果

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
- 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



研究開発成果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

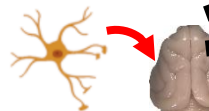
- ・アストロサイト特異的な発現が可能であることが確認できた。

研究開発成果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

- ・オリゴデンドロサイト特異的な発現が可能であることが確認できた。

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
- 2-2. アストロサイト異常による大脳異常の経時変化



研究開発成果2-1. アストロサイト障害を引き起こす遺伝子の探索

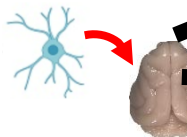
- ・フェレットのアストロサイトで高発現する遺伝子を探索した。

研究開発成果2-2. アストロサイト異常による大脳異常の経時変化

- ・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、アストロサイトが選択的に減少していることがわかった。

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
- 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



研究開発成果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

- ・フェレットのオリゴデンドロサイトで高発現する遺伝子を探索したが問題点があることが明らかとなった。

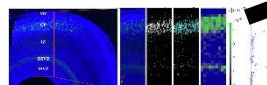
研究開発成果3-2. オリゴデンドロサイト異常による大脳異常の経時変化

- ・3-1の課題解決を優先させることとした。

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

脳構築変化の数理解析



研究開発成果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大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た。

4. 特許出願、論文発表等、及びトピックス

国内出願	外国出願	研究論文	その他研究発表	標準化提案・採択	プレスリリース 報道	展示会	受賞・表彰
0 (0)	0 (0)	2 (0)	33 (18)	0 (0)	7 (0)	0 (0)	1 (1)

※成果数は累計件数、()内は当該年度の件数です。

外国実施機関と毎月オンラインミーティングを開催

外国実施機関であるUniversity of Notre DameのDr. Maria Hollandと毎月1回のZoomミーティングを行い、最新の研究成果を共有するとともに、内外の動向分析と戦略立案を議論した。議論内容は守秘義務対象として、学会ではできない徹底した議論を行った。またZoomを用いることにより、頻回に議論しにくい海外研究者との連携を密にした。University of Notre Dame側は数理解析、金沢大学側は生物学的解析を行うなど研究内容が異なることから、連携を密にすることにより相互の研究内容の理解を促進し、真の共同研究を推進している。

5. 今後の研究開発計画

2-2. アストロサイト異常による大脳異常の経時変化

以前に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大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。

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。

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

以前に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大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。

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大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、仮説の妥当性を検証する。

6. 外国の実施機関

University of Notre Dame (米国)