

しなやかな脳の生後発達：分子メカニズムと進化

下郡 智美

1. はじめに

哺乳類の大脳新皮質は外部からの情報を受け取り、その情報をもとに脳内での様々なプロセスを経て動物の複雑な行動を生み出す事が知られている。しかし、最終的に現れる行動は複雑であるにもかかわらず、外部からの情報を受け取る段階では各情報は種類によって受け取る場所が決められており比較的整理された単純なプロセスで大脳新皮質に入力する。大脳皮質内では入力を受ける情報の種類や機能（視覚情報、聴覚情報、触感などの体性感覚情報等）ごとに、領域が決められており、大脳皮質を広げるとその領域が整然と分けられている事から、大脳皮質領域の地図（cortical area map）と呼ばれる（図1A）。この大脳皮質領域の地図（機能領域マップ）が正しく形成されないと、外部からの入力がどこに到達してよいかわからず混乱し、脳機能障害を引き起こす可能性があるため、脳機能マップの構築は脳発生で大事なイベントのひとつである。哺乳類の大脳新皮質が機能領域のマップを獲得し、正しく神経回路を形成するための発生機序は、胎生期と生後に起こる二つのステップに分けて考えることができる。一つ目の機能領域マップの形成では遺伝情報による胎生期の大まかな脳を形作る青写真の作製が、二つ目のステップでは生後の外部入力に合わせた神経形態の変化と神経回路の編成による緻密な回路形成が起こる。これらのステップの全容を解明することは哺乳類の脳の進化メカニズムを理解するだけでなく種特異的な脳機能障害がどのようにして起きているのかわかる上でも重要な課題である。近年これらのステップに関わる分子基盤が明らかにされてきており、その一部を紹介する。

2. 進化にともなう大脳皮質の変化

まず、進化によってどれだけ種間で脳の構造変化が起きているのかを述べる。動物の進化には、生息環境に合わせて末梢器官の機能形態を変えること、さらに末梢器官の機能に適應する役割を果たすように脳の回路編成を行うことが必要である。特に、脳表面を覆うように広がる大脳新皮質は進化の過程でその機能、形態、大きさが顕著に変化してきたことから、大脳新皮質の変化が大きく変化できたことが動物の能力の進化に大きく貢献したと考えられる。例えば我々ヒトの大脳新皮質にあるブローカ野やウェルニッケ野は言語を司るために重要な役割を果たしていると言われていたが、これらの領域は言語を使用するヒトに特異的であり、ほかの哺乳類、例えば、マウスの大脳新皮質ではみられない（図1A）。このように、種間で保存された領域に新たな機能領域を加える事で種特異的な能力を獲得できたと推測される。まずは大脳新皮質が進化とともにどのように変化したのかをみていく。大脳皮質は、異なる神経細胞の分布と解剖学的入出力構造の違いから6層に分けられており、この基本構造（6層からなる層構造）は哺乳類で保存されている。一方、もうひとつの基本構造は、先に示したさまざまな情報を受け取る機能領域が大脳皮質の表面に地図のように配置されており、これらの機能領域の大きさ・種類は種間で大きく異なる。大脳皮質の機能領域については、古くから細胞構築学的な組織構造をもとにブロードマンの脳地図（大脳皮質機能マップ）が作られ、解剖学的結合の研究および機能の研究によりさらに精緻化されてきた。そしてこれらの研究により、動物種の進化とともに大脳皮質の領域の数が増えてきたことが示されてきた。たとえば、ヒトを含む霊長類では、高次機能をつかさどる前頭前野が大脳皮質内で占める割合が大きく、さらに前頭前野は多くの領域に分類されている。一方、げっ歯類などの小さな動物では前頭前野の割合は小さく、分類される領域数も少ない。さらに、特殊な環境下で生活するために特定の感覚器官を進化させてきたため、大脳皮質内でのこれらの感覚器官からの情報を処理する機能領域の面積の割合が大きいことも示されている。このように大脳皮質の領域は環境に適應するために多様に進化してきたことが推測できる。興味深いことに、近年大きな社会問題となっている自閉症を含む発達障害はヒトに特有の疾患であり、特に、ヒ

理化学研究所 脳科学総合研究センター 視床発生研究チーム
チームリーダー（〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1）

Molecular mechanisms for cortical area map formation and activity dependent dendrite formation

Tomomi Shimogori (RIKEN, BSI, Lab for Molecular Mechanisms of Thalamus Development, 2-1 Hirosawa Wako Saitama 351-0198 Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2015.870133

© 2015 公益社団法人日本生化学会

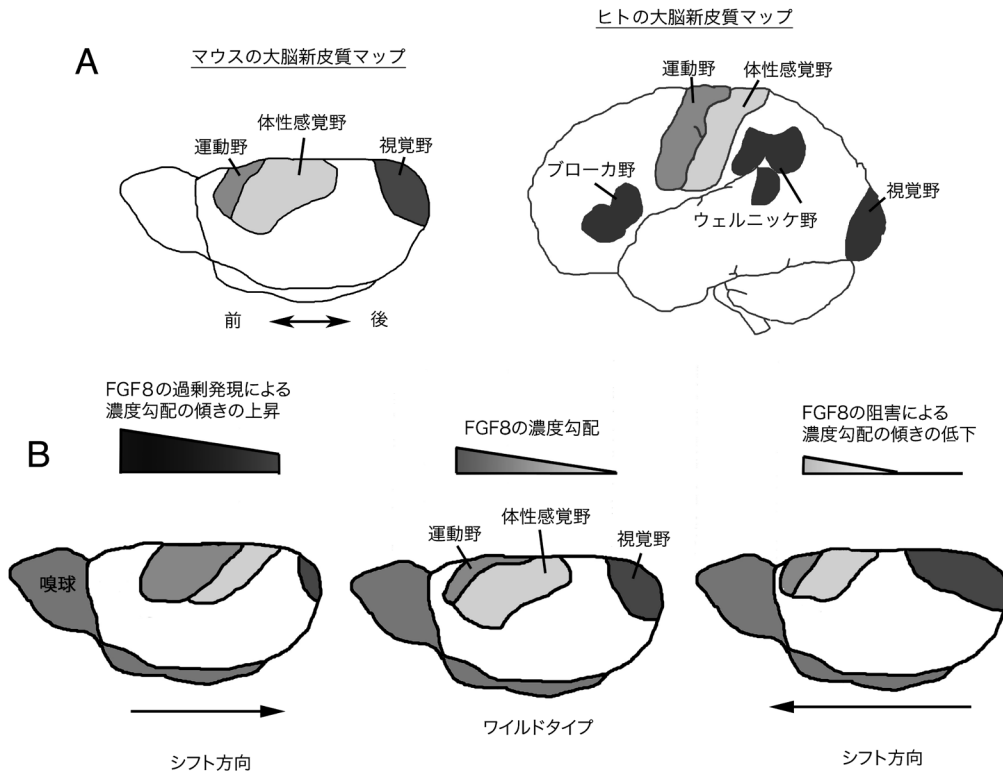


図1 大脳皮質領域の比較と胎児期での形成メカニズム

(A) マウスとヒトの大脳皮質機能マップの比較。進化的に保存された運動野、体性感覚野や視覚野などはマウスでもヒトでも同じような順番で前後軸に沿って並んでいる。しかし、ブローカ野やウェルニッケ野などはヒト特有の機能領域でありマウスでは確認されていない。(B) FGF8の濃度勾配を胎児期に変化させると大脳皮質機能マップも前後軸に沿ってシフトする。子宮内遺伝子導入法によってFgf8を胎児期の脳前方に導入または阻害すると運動野、体性感覚野、視覚野などの位置が前後軸に沿って移動する。

トで大きく進化した前頭前野などの領域での機能障害の可能性が多数報告されている。したがって、大脳皮質機能領域の進化のメカニズムを解明することは、種特異的な脳機能疾患のメカニズム解明につながることを期待できる。

3. 大脳皮質機能マップの形成メカニズム

大脳新皮質の領域進化を明らかにするためには、まず種を超えて保存されている共通領域がどのようにして発生中に形成され、それぞれの回路を接続するのか、そのメカニズムを理解する必要がある。大脳新皮質は発生初期段階に、終脳前方より数日をかけて形成される。神経管の内側にある、神経前駆細胞が局在する脳室帯で細胞分裂が起こり、その後分化して神経細胞になった細胞は表層に向けて順次移動し6層構造が形成される。これらの移動する細胞は生まれた順番によってどの層を形成するのかが決定される（より早生まれは下層を形成し、遅生まれは上層を形成する）。平行な多層構造の決定は、終脳の脳室帯のどの領域でもほぼ同様にして起こっているが、神経細胞が終脳中で生まれた場所によって将来の大脳皮質のどの機能領域

になるかが決定されている。これは終脳内で局所的に発現されるモルフォゲンの濃度勾配によって、脳室帯内に位置情報が付与されることによる。その一つの例として、終脳の一部から発現するFGF8 (Fibroblast Growth Factor) は細胞外に分泌されることにより前後軸で濃度勾配を形成し、脳室帯でFGF8の濃度勾配にさらされた細胞は前後軸の情報を刷り込まれ、将来形成する大まかな領域の情報を受け取ることが知られている。このことは終脳前方から発現するFGF8の濃度勾配を変化させると、大脳新皮質の機能マップを前後に移動できることから明らかにされた。マウス子宮内遺伝子導入法によってFGF8遺伝子を過剰発現（濃度勾配の傾きを上昇）させると大脳新皮質機能マップは後方に、ドミナントネガティブ受容体を入れて阻害（濃度勾配の傾きを低下）させると大脳皮質機能マップは前方に移動し、FGF8を終脳後方領域へ異所的発現させると大脳新皮質機能マップが鏡像体として二重に形成された¹⁾。さらに、FGF8の下流ではさまざまな転写因子の発現をコントロールすることによって領域が決定されることや、FGF8と大脳皮質で発現するほかのモルフォゲンがどのようにして相補的に働き、大脳新皮質の機能マップの形

成を広くコントロールしているのかが次々と明らかになった^{2,3)} (図1B)。これらの結果から、大脳新皮質の大まかな機能領域とその位置は胎生期に決定されていることがわかった⁴⁾。

これまでの研究で、種間で保存されている機能領域は胎生期に遺伝的にプログラムされている情報にのって形成されることが明らかになってきたが、この種間で保存されている機能領域内でも生後になると異なる構造や神経回路を形成することが知られている。これはそれぞれの動物種が環境に合わせて独自の進化を遂げた結果、末梢感覚器官の大きさや使い方が変化し、それに合わせて入力を受ける大脳新皮質でも回路に変化が加わったと考えられている。たとえば触感などの体性感覚を担う第一次体性感覚野の中には、げっ歯類ではヒゲのならびに対応した配列と同じパターンを持つバレル構造 (図2)、カモノハシではくちばしに縞状に分散する電気受容体と機械的受容体と同じストライプパターン、ホシハナモグラには鼻に付属する片側11本のひだ様の器官と同じ11本のパターンが存在する。これらの第一次体性感覚野にある特殊なパターンは、末梢構造と同じ形を持っているだけでなく、大脳皮質への入力も末梢の位置関係をそのまま投射してような位置情報を保持した状態で大脳皮質に入力されるトポグラフィーがみられる。では、どの種でも胎仔期に同じように形成された第一次体性感覚野内に、このような種特異的な神経回路をどのようにして獲得していったのであろうか？ この保存された領域内での多様性を生み出した謎を解明することは、種特異的な脳機能マップを多様化させたメカニズムを解きかけになるかもしれない。次に、マウスの第一次体性感覚野を用いて明らかになった分子メカニズムの一端を紹介したい。

介したい。

4. 遺伝子発現制御による種特異的な大脳皮質の領域形成

マウスやラットはヒゲを使った触覚情報を多く活用して生活しているため、第一次体性感覚野にヒゲと同じパターンを持つ構造が存在することはすでに紹介した。これは1本のヒゲからの入力が脳幹、視床を中継して、大脳皮質の第4層に投射され、その周りに細胞が取り囲むように集まり、筒状のクラスターを作ることから形成される構造である (図2)⁵⁾。その一つ一つのクラスターが酒樽 (バレル) のようにみえることから、ヒゲのパターンを反映した大脳皮質での地図をバレルフィールド (barrel field) と呼ぶ。マウスのバレルフィールドでは、それぞれのヒゲからの入力を担う軸索が視床の後腹側核から束を作った状態で大脳皮質に投射し、その視床軸索の東の入力の多い側に皮質神経細胞 (spiny stellate細胞: 有棘星状細胞) が樹状突起を伸ばす方向性を持つ。このバレル構造は生後まもない時期にヒゲの除去を行うなど、ヒゲからの入力を阻害し十分な神経入力を受けることができない状況にすると、有棘星状細胞の樹状突起は視床軸索への方向性を失い、バレル形成が起こらない^{6,7)} (図2)。樹状突起の形成は発生中の胎仔脳で行われるが、まだ外部からの入力情報が少ないために、どの方向に向けて樹状突起を伸ばせばよいのか決定されていない。このため、過剰な樹状突起を形成しておき、生後に外部からの入力に依存して過剰な樹状突起を再編する作業が行われ、特有のバレルフィールドが形成される⁸⁾。

我々の研究室では、生後1週間程度のマウスの大脳皮質体性感覚野に特異的に発現する遺伝子の探索を Allen Brain Atlas という web で公開されているデジタル遺伝子発現アトラスを用いて行い、Btd3 [BTB/POZ (broad complex Tramtrack bric-a-brac/Pox virus and zinc finger) domain containing 3] という遺伝子に注目した。このBtd3はバレル構造の中でも有棘星状細胞に局所的に発現していること、そしてその発現の開始は視床軸索から入力が起こり余分な樹状突起の除去が始まる時期特異的にみられる。そこで、Btd3発現を shRNA (small hairpin RNA) によりノックダウンさせ樹状突起の形態変化を観察した。バレル領域にマウス子宮内遺伝子導入法によって shRNA を発現させ、有棘星状細胞の樹状突起の形成を観察したところ、Btd3機能が阻害されると不必要な樹上突起の除去ができなくなることが明らかになった (図3)。次に本来Btd3を発現していない細胞にBtd3を強制発現させると余分な樹状突起の除去を起こす能力の獲得ができるのかという実験を行った。マウスの視覚野には通常Btd3の発現がないこと

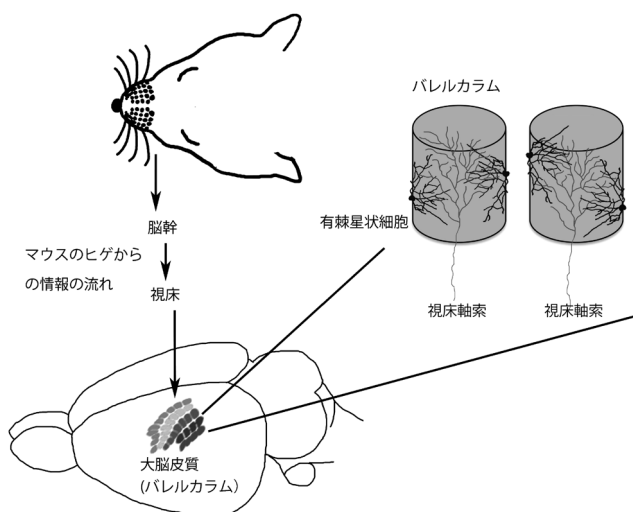


図2 マウスのヒゲから大脳皮質体性感覚野に情報が伝わる経路と、バレルカラムでの視床軸索と有棘星状細胞の樹状突起の向き

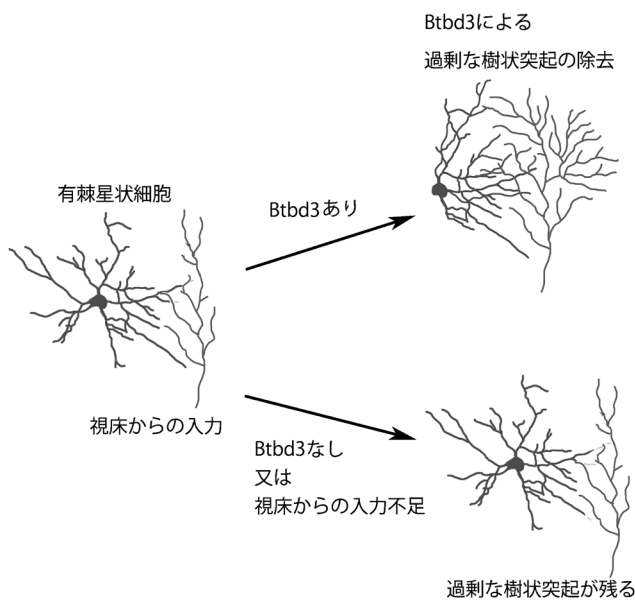


図3 生後の発達期における樹状突起の除去メカニズム
Btbd3の発現がない場合や十分な神経活性が視床軸索から入力されない場合は過剰な樹状突起の除去が行われない。

から、単眼遮へいを行って入力の強弱をつけても、視覚野の神経細胞は入力の高い方向に向けて樹状突起の形態変化を起こさない。しかし、Btbd3の強制発現を行った視覚野細胞は、単眼遮へいによる入力の変化が起こると、入力が少ない方向の樹状突起を除去し、より入力が多い方向に伸長し効率的な回路を形成することが明らかになった。これらの結果から、Btbd3は神経活性依存的に樹状突起の形態変化を起こす因子であることが明らかとなった⁹⁾。しかしここで一つ疑問となるのがなぜBtbd3はマウスの体性感覚野に特異的に発現しているのだろうか？ということである。生後の樹状突起の形態変化は脳のさまざまな領域で起きていることが想像できるが、体性感覚野で特異的に発現することはどのような意味合いを持つのであろうか？この疑問をふまえて、我々はバレル構造を持たない動物種でBtbd3の発現を調べることにした。この結果、小型の新世界サルであるコモンマーモセットとイタチ科のフェレットでは、体性感覚野の発現に加え、第一次視覚野により強いBtbd3の発現を見いだした¹⁰⁾。このことから、これらの動物種ではBtbd3は視覚野細胞の神経入力依存的に樹状突起の形態変化をコントロールしていることが推測された。そこで、フェレット胎仔脳に子宮内遺伝子導入法を用いてBtbd3の機能阻害を試みた。通常Btbd3の発現があるフェレットの視覚野細胞では入力の多い方向に向けて樹状突起の形態を変化させるが、Btbd3の発現を低下させると樹状突起は形態変化を起こせなくなることから、Btbd3の機能は種を超えて保存されていることが明らかとなった。さらにこれらの動物では、第一次視覚野でBtbd3の発現を獲得

したことが、第一次視覚野に存在するカラム構造（眼優位性カラム、マウスにはない）を形成するようになった要因の一つではないかと考えられる¹¹⁾。

動物が生存に必要な外部からの情報を得るために利用する感覚入力（視覚、聴覚、嗅覚、触覚など）は動物種によってさまざまである。たとえば高山地形の環境にも適応して生息するフェレットや、樹上で生活するマーモセットは感覚情報より視覚情報を多く利用して生息していることが考えられる。これゆえこれらの動物には第一次体性感覚野より、視覚野に外部入力に依存して神経回路をしなやかに形成できるメカニズムを獲得できたことが生後の発達期における生存に優位に働いたと想像できる。これは、非常に合理的な方法で多様性を生み出した脳進化メカニズムではないだろうか。つまり、種を超えて保存された樹状突起再編用ツールボックスを用意しておけば、生活環境に合わせてより入力が多い脳領域にツールボックスを持ち出し、神経回路を配線し直して効率的に働くようにすることができるわけである。

脳の進化を理解するための残された課題は、どのようにツールボックスを脳の領域特異的に“持ち出す”かである。このメカニズムはまだ解明されていないが、視床からの入力が大脳皮質の領域形成（ツールボックスの持ち出し）に関与している可能性が示唆される報告がいくつか存在する¹²⁻¹⁵⁾。視床は嗅覚を除くほとんどの情報が大脳皮質に到達する前に通過する中継地点であることから、外部入力を集約し整理して大脳に送ることができる。ここで外部入力に合わせて、大脳皮質の送り先でツールボックスを開ける指示を出すことができれば、より柔軟に外部環境に合わせた大脳皮質の機能領域と神経回路の形成ができるのかもしれない。今後は視床がどのようにしてツールボックスを開ける指示を出しているのか明らかになっていくことが楽しみである。

文 献

- 1) Fukuchi-Shimogori, T. & Grove, E.A. (2001) *Science*, **294**, 1071-1074.
- 2) Fukuchi-Shimogori, T. & Grove, E.A. (2003) *Nat. Neurosci.*, **6**, 825-831.
- 3) Shimogori, T., Banuchi, V., Ng, H.Y., Strauss, J.B., & Grove, E.A. (2004) *Development*, **131**, 5639-5647.
- 4) Shimogori, T. & Grove, E.A. (2005) *J. Neurosci.*, **25**, 6550-6560.
- 5) Simons, D.J. & Woolsey, T.A. (1984) *J. Comp. Neurol.*, **230**, 119-132.
- 6) Iwasato, T., Datwani, A., Wolf, A.M., Nishiyama, H., Taguchi, Y., Tonegawa, S., Knopfel, T., Erzurumlu, R.S., & Itoharu, S. (2000) *Nature*, **406**, 726-731.
- 7) Rhoades, R.W., Strang, V., Bennett-Clarke, C.A., Killackey, H.P., & Chiaia, N.L. (1997) *J. Comp. Neurol.*, **389**, 185-192.
- 8) Mizuno, H., Luo, W., Tarusawa, E., Saito, Y.M., Sato, T., Yoshi-

- mura, Y., Itoharu, S., & Iwasato, T. (2014) *Neuron*, **82**, 365–379.
- 9) Matsui, A., Tran, M., Yoshida, A.C., Kikuchi, S.S., Mami, U., Ogawa, M., & Shimogori, T. (2013) *Science*, **342**, 1114–1118.
- 10) Mashiko, H., Yoshida, A.C., Kikuchi, S.S., Niimi, K., Takahashi, E., Aruga, J., Okano, H., & Shimogori, T. (2012) *J. Neurosci.*, **32**, 5039–5053.
- 11) Nakagami, Y., Watakabe, A., & Yamamori, T. (2013) *Front. Neural Circuits*, **7**, 16.
- 12) Chou, S.-J., Babot, Z., Leingartner, A., Studer, M., Nakagawa, Y., & O'Leary, D.D.M. (2013) *Science*, **340**, 1239–1242.
- 13) Pouchelon, G., Gambino, F., Bellone, C., Telley, L., Vitali, I., Luescher, C., Holtmaat, A., & Jabaudon, D. (2014) *Nature*, **511**, 471–474.
- 14) Vue, T.Y., Lee, M., Tan, Y.E., Werkhoven, Z., Wang, L., & Nakagawa, Y. (2013) *J. Neurosci.*, **33**, 8442–8453.
- 15) Sato, H., Fukutani, Y., Yamamoto, Y., Tataru, E., Takemoto, M., Shimamura, K., & Yamamoto, N. (2012) *J. Neurosci.*, **32**, 15388–15402.

著者寸描

●下郡 智美 (しもごり ともみ)



理化学研究所脳科学総合研究センター視床発生研究チームチームリーダー。薬学博士。

■略歴 1993年星薬科大学薬学科卒業。98年千葉大学大学院薬学研究科博士課程修了。同年シカゴ大学薬学部ポスドク。2004年理化学研究所ユニット脳神経研究センターユニットリーダー。10年より現職。

■研究テーマ 専門は脳神経発生学。大脳皮質と視床の発生と進化のメカニズムに興味を持つ。特にどのような刺激がどのような遺伝子を介して、視床と大脳皮質の接続によって脳の回路形成を行うのかという事に関心を持つ。

■ウェブサイト <http://www.brain.riken.jp/jp/faculty/details/40>

■趣味 陶芸。