

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)
- ◆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)

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



・皺構造におけるアストロサイトやオリゴデンドロサイトの重要性を検討するためには、フェレットの大脳におけるアストロサイトもしくはオリゴデンドロサイト特異的な遺伝子操作技術を確立することが不可欠。

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と言われるプロモータを入手し、GFPを発現させるプラスミドを作成した。子宮内電気穿孔法で導入したマウス大脳の切片を解析したところ、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と言われるプロモータを入手し、GFPを発現させるプラスミドを作成した。子宮内電気穿孔法で導入したマウス大脳の切片を作成し解析している。

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

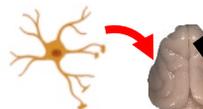
- ・フェレットのアストロサイトで高発現する遺伝子を探索するためにRNAseq解析を行ったところ、候補遺伝子を見つけている。現在それらの抗体やin situ probeを入手・作成しており、準備ができ次第フェレット大脳皮質における発現分布を解析する。

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

- ・オリゴデンドロサイトに高発現する遺伝子を探索しているが、よい候補が見つかっていない。今後さらに探索を進める。

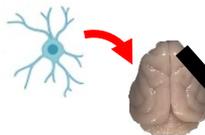
研究開発項目2 アストロサイト異常が引き起こす大脳構造異常

- 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(令和6年度より実施予定)



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

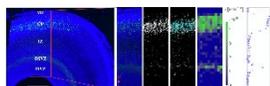
- 3-1. オリゴデンドロサイト障害を引き起こす遺伝子の探索
- 3-2. オリゴデンドロサイト異常による大脳異常の経時変化(令和6年度より実施予定)



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年度より実施予定)

脳構築変化の数理解析



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) | 1 (1) | 7 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

※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、合計6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、頻り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

- 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大脳皮質に導入し、フェレットの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が可能か検討する。
- 1-2. マウスの大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。大脳の切片を作成し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大脳皮質に導入し、フェレットの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が可能か検討する。
- 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大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进行操作することにより、フェレット大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进行操作し、フェレット大脳皮質におけるアスト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。
- 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大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进行操作することにより、フェレット大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进行操作し、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。

6. 外国の実施機関

University of Notre Dame (米国)