

神経細胞の形態変化に着目した哺乳類大脳皮質進化機構の解明

Exploring developmental-evolutionary mechanisms of mammalian neocortex

京都府立医科大学大学院医学研究科・神経発生生物学 野村真

我々ヒトを含む哺乳類の大脳新皮質は、感覚-運動機能の統合、記憶学習や認知機能を司る最上位中枢として機能している。哺乳類の大脳皮質には軟膜側に伸展した樹状突起（頂上樹状突起）を持つ興奮性神経細胞（錐体細胞）が存在し、異なる種類の錐体細胞から構成される層構造が形成される。胎生期の大脳皮質において脳室側から軟膜側に神経細胞が移動する際、神経前駆細胞が持つ長い突起（放射状線維）をそのまま維持して移動する「細胞体トランスロケーション」、短い突起を全方位に伸展しながら移動する「多極性移動」、さらに長い突起（将来の軸索と樹状突起）を軟膜側と脳室側の両極にのみ伸展させながら移動する双極性の細胞移動形態「ロコモーション」の3つの移動形態が知られている。しかしながら、こうした哺乳類型大脳皮質の発生期に観察される細胞移動の形態が生物進化の過程でどのようにして獲得されたのかについては、未だ明確な解答がもたらされていない。

そこで本研究では、哺乳類大脳皮質における神経細胞の移動形態が進化の過程でどのようにして獲得されてきたのかを探るため、哺乳類と同じ「羊膜類（胚が羊膜で包まれた形で発生する動物群）」に属する爬虫類（ヤモリおよびスッポン）の大脳発生過程を比較し、移動中の神経細胞の形態を解析した。その結果、爬虫類の大脳発生過程では全ての神経細胞は多極性移動の形態を示し、「細胞体トランスロケーション」および「ロコモーション」の移動形態は観察されないことが明らかとなった。さらに、こうした多極性の神経細胞の移動形態と Wnt シグナルの活性化レベルに相関があることを見出した。そこで、爬虫類で Wnt シグナル活性を人為的に阻害する実験を行ったところ、爬虫類において本来観察されない「細胞体トランスロケーション」型の移動形態を誘導することに成功した。一方、こうした実験操作を施しても「ロコモーション」型の細胞移動形態は爬虫類では出現しなかった。さらに、Wnt シグナル活性を負に制御する分子の一つとして知られている Gsk3beta の発現を哺乳類と爬虫類の大脳で比較したところ、爬虫類大脳では Gsk3beta の発現が低いこと、また哺乳類と非哺乳類における Gsk3beta のプロモーターの保存性が大きく異なることを見出した。

一連の結果を踏まえ、哺乳類型大脳皮質の進化過程に関して次のようなシナリオを考えている。1) 現存する羊膜類の大脳発生過程において多極性の細胞移動形態は広く保存されていることから、おそらく羊膜類の共通祖先においてすでにこの発生プロセスが獲得されていた可能性が考えられる。2) 実験的に爬虫類の大脳において細胞体トランスロケーション型の神経細胞移動を誘導することが可能であることから、羊膜類祖先系統においてこの移動形態を可能とするような応答能（コンピテンス）が備わっていた可能性がある。さらに 3) ロコモーション型の神経細胞移動は哺乳類の大脳発生に特異的な神経細胞の移動形態であり、この発生プロセスは進化の過程で哺乳類系統でのみ獲得された特異な発生プロセスであることが示唆される。

【参考文献】

・ T. Nomura, W. Yamashita, H. Gotoh, K. Ono. Species-specific mechanisms of neuron subtype specification reveal evolutionary plasticity of amniote brain development. Cell Reports 22 3142-3151 (2018).

・ 「遺伝子から解き明かす脳の不思議な世界 ー進化する生命の中枢の5億年」 滋野修一、野村真、村上安則（編著）一色出版 2018年