

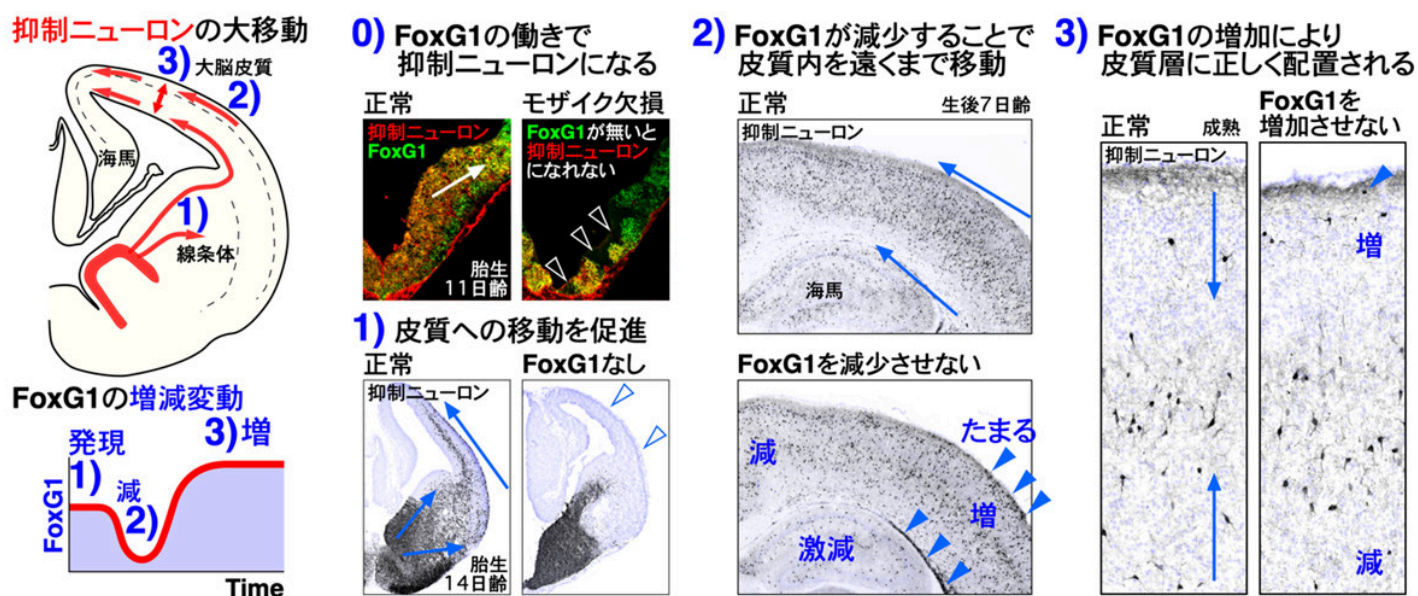
2024年4月9日

報道関係者 各位

大脳皮質抑制ニューロンの産生、移動、および層配置を
細胞レベルで制御する発生時計プログラムの解明
～ FOXG1 遺伝子「量」のダイナミック増減変化による制御機構 ～

群馬大学大学院医学系研究科遺伝発達行動学講座（群馬県前橋市）と東京女子医科大学医学部神経生理学講座、およびニューヨーク大学神経科学研究所を中心とする研究グループは、自閉スペクトラム症※1 関連転写因子※2 である **FOXG1**※3「量」が増減変化し「時計」としての役割を果たすことによって、**大脳皮質の抑制ニューロン**※4回路が形成されることを明らかにした。

本研究成果は 2024 年 4 月 9 日に科学専門誌である米国科学アカデミー紀要『PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)』に掲載された。



模式図

1. 本件のポイント

- 抑制ニューロンは胎生期に大脳の腹側で生まれ、背側の大脳皮質まで長距離の移動を行うが、移動が終了するまでの各発生発達段階を調節する機構は知られていなかった（模式図、左上）。
- 抑制ニューロンの発達時期によって FoxG1 因子「量」は増減変動し、皮質層と並行の移動時（2番）では減少し、層を貫く方向の移動時（3番）には再び増加する（模式図、左下）。

- 抑制ニューロンが産まれるには、FoxG1 因子の発現が必要である（模式図、0 番）。
- 抑制ニューロンが脳皮質にたどり着くためにも FoxG1 因子が必要である（模式図、1 番）。
- 皮質内を拡散し、各領域へ到達するには FoxG1 量の減少が必要である（模式図、2 番）。
- 皮質層を貫く方向に移動し、目的層に到達するには FoxG1 量の増加が必要（模式図、3 番）。
- FoxG1 量を段階的に減らす遺伝子操作を行った結果、FoxG1 は「量」依存的に機能を発揮し、脳皮質の形を変化させ、半分「量」未満では抑制ニューロンが産まれない閾値の存在を解明した。

2. 本件の概要

I 研究の背景と経緯

抑制性神経伝達物質 GABA※5を放出することで局所回路を抑制する抑制ニューロンは、胎生期に脳皮質とは異なる場所である脳の腹側でつくられ、大移動により背側に位置する脳皮質にたどり着いた後に抑制回路を形成する。抑制ニューロンは GABA を産生する特性をもって産まれた後に移動を開始し、脳皮質領域にたどり着く。そして発達途中にある皮質層の上と下を、層と平行な方向に移動することで皮質全体にまんべんなく拡散し、最後には皮質層を貫く方向へと移動することで脳皮質の6層構造に正確に配置される。これら複雑な発生発達時期の各段階を細胞レベルで正確に制御する機構は知られていなかった。

II 研究の内容

ゲノム DNA から遺伝プログラムを読み出す役割を持つ FoxG1 転写因子が、抑制ニューロンの発生発達時期ごとに発現「量」を正確に増減変動させることを明らかにした。そして、マウス遺伝学手法※6を用いることで FoxG1 は抑制ニューロンが産まれてから皮質層に配置されるまでの行程を細胞レベルで制御する「発生時計」として機能することを解明した。さらには、FoxG1「量」を段階的に減らしたモデルマウス群を比較解析することで、FoxG1 は量依存的な機能をもつこと、抑制ニューロン産生には閾値があることを明らかにした。

III 今後の展望

ヒトにおいて、FOXG1 遺伝子は正常な2コピーからコピー数が減っても（ヘテロ不全）、増えても（遺伝子重複）、自閉症 FOXG1 症候群を発症することが知られており、本研究では FOXG1「量」依存的機構の重要性を系統立てて示すことができた。 今後は、発達期における抑制ニューロン回路の形成が、FOXG1 症候群のみならず自閉スペクトラム症全般に寄与する機構の解明を目指す。

3. 研究の成果発表等

1. 掲載誌名

PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America、米国科学アカデミー紀要)

2. 論文タイトル

Developmental trajectories of GABAergic cortical interneurons are sequentially modulated by dynamic *FoxG1* expression levels

3. 著者名

Goichi Miyoshi*, Yoshifumi Ueta, Yuki Yagasaki, Yusuke Kishi, Gord Fishell, Robert P. Machold and Mariko Miyata (*責任著者)

(和名)

三好悟一*、植田禎史、矢ヶ崎有希、岸雄介、ゴード・フィッセル、ロブ・マッコルド、宮田麻理子

4. DOIコード

10.1073/pnas.2317783121

5. 論文のオンライン掲載日

2024年4月9日

本研究は、科学研究費助成事業である新学術領域研究「脳構築における発生時計と場の連携」および「マルチスケール精神病態の構成的理解」、学術変革領域研究「臨界期生物学」、基盤研究（B、C）および米国 NIH 研究費 RO1 の助成を受けて行われました。

FOXG1 症候群患者家族会の皆様に感謝いたします。

【発表内容に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科 遺伝発達行動学 講座主任・教授 三好 悟一（みよし ごいち）

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係

TEL : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@ml.gunma-u.ac.jp

用語解説

*1 自閉スペクトラム症

発達障害の一つ。社会的なコミュニケーションや対人関係が苦手で、行動、興味、活動の対象が限定的かつ反復的などの強いこだわりを示す。20-50 人に 1 人の子供に発症し、男児により多くみられる。

*2 転写因子

ゲノム DNA 上に結合し、ゲノムからの遺伝子プログラムの発現を制御するタンパク質の一群。

*3 FOXP1 遺伝子

DNA 結合領域がフォークヘッド型である FoxG1 (Forkhead box G1) 転写因子は胎生期における大脳形成に必須である。遺伝子への変異では FOXP1 症候群を発症し、遺伝子発現制御の異常は自閉スペクトラム症に関連すると報告されており、正常な FOXP1「量」がメンタルヘルスにおいても必須である。

FOXP1 症候群 : <https://genetics.qlife.jp/diseases/foxg1>

FOXP1 症候群患者家族会 : <https://sites.google.com/view/foxg1/>

*4 抑制ニューロン

神経回路において発火活動（電気信号の伝達に必須）を抑制する作用をもつ神経細胞。大脳皮質の抑制ニューロンは GABA※5 を放出することで局所回路を抑制し、脳波の形成や高次脳機能を制御する。

*5 抑制性神経伝達物質 GABA (Gamma Amino Butyric Acid)

γ-アミノ酪酸は大脳における主要な抑制性神経伝達物質である。抑制ニューロンのシナプス前終末から放出された GABA はシナプス後終末側にある GABA 受容体に結合する。受容体が開孔すると通常は Cl⁻ イオンが細胞内に流入し、ニューロン活動が抑制される。

*6 マウス遺伝学手法

遺伝子操作によって特別な仕掛けを施したマウス群を雌雄交配することにより同一個体に組み合わせる。組み換え酵素 Cre を特定の種類の細胞に発現する、Cre によって組み換えが起きた細胞で特定の遺伝子が無くなる、または特定の機能をもつ因子（細胞を可視化、細胞機能の変更など）を発現するマウスなど。