

神経回路の「設計原理」は存在するのか？

～遺伝子の濃度勾配でコードされる脳内配線地図をデータ駆動で解読～

【本研究のポイント】

- ・ 脳の神経細胞は、どのようなルールでつながっているのかを、実際の脳データを使って解析
- ・ 神経配線データと脳内の遺伝子発現データから、神経の行き先を表現する「遺伝子の濃度勾配でコードされた脳内配線地図」を読み解く新しい解析手法 SPERRYFYを開発
- ・ この脳内配線地図を使うことで、実際の脳内の配線パターンを高い精度で再現
- ・ 脳全体の大まかな接続構造と局所的な細かい接続構造が、階層的な濃度勾配によって制御されている可能性を示唆
- ・ 神経回路形成に関わる可能性の高い遺伝子候補を体系的に抽出でき、脳発生や神経疾患研究への応用が期待

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科/広島大学大学院統合生命科学研究科の本田直樹教授、小池二元 特別研究学生(広島大学大学院統合生命科学研究科博士課程学生)らの研究グループは、神経回路の配線原理を全脳スケールで解明することに成功しました。本研究では、マウス脳全体の神経配線データと脳内の遺伝子発現データを統合し、遺伝子の濃度勾配によってコードされた「脳内配線地図」をデータ駆動で読み解く新しい解析手法 SPERRY を開発しました。この脳内配線地図を用いることで、実際の脳内の配線構造を高い精度で再現できることを示しました。

脳は自然界に存在する構造体の中でも最も複雑なものの一つであり、その回路構造である神経コネクトームは、私たちの認知機能や行動、さらには個性そのものを規定しています。これまで、神経回路の形成において軸索投射を制御する分子メカニズムは精力的に研究されてきましたが、それらがどのように統合され、脳全体として一貫した配線構造が構築されているのかという設計原理については、神経科学における長年の謎とされてきました。

本研究は、神経配線構造と遺伝子発現分布という異なる階層の大規模データを統合し、データ駆動で解析することにより、遺伝子の濃度勾配によってコードされた「脳内配線地図」という概念を導入し、神経回路の配線原理を全脳スケールで読み解くことに成功しました。これは、分子レベルの知見と脳全体の構造を結びつける初めての体系的な枠組みを提示するものです。

今後、マウスにとどまらず、ヒトや霊長類、昆虫など、さまざまな生物種において神経配線データや空間的な遺伝子発現データが蓄積されていくと考えられます。本研究で確立した解析枠組みをこれらのデータに適用することで、神経回路の配線原理が生物種を超えてどのように共通し、どのように進化してきたのかに迫れることが期待されます。

本研究成果は、2026年3月3日付国際学術雑誌『Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America』に掲載されました。

1. 背景

脳の神経回路は、単に近くにある神経細胞同士が無作為につながっているわけではありません。発生期の脳では、神経細胞は軸索を伸ばす際に接続すべき「目的地」を認識することで、適切な配線構造を形成します。この過程では、さまざまな分子が空間的な濃度勾配を形成し、神経細胞に位置情報を提供することで、適切な投射先を決定すると考えられています。

このような分子の濃度勾配によって神経配線が制御されるという考え方は、化学親和説(*1)として知られ、神経回路形成を理解するための重要な理論的枠組みとして提唱されてきました(図 1)。特に視覚系などの構造が単純な回路では、分子の濃度勾配が神経の投射位置を規定することが実験的にも示されています。一方で、このような神経回路形成メカニズムが、脳全体の複雑な神経回路構造(コネクトーム(*2))の形成とどのように関連するのかという点については、長年の謎となっています。

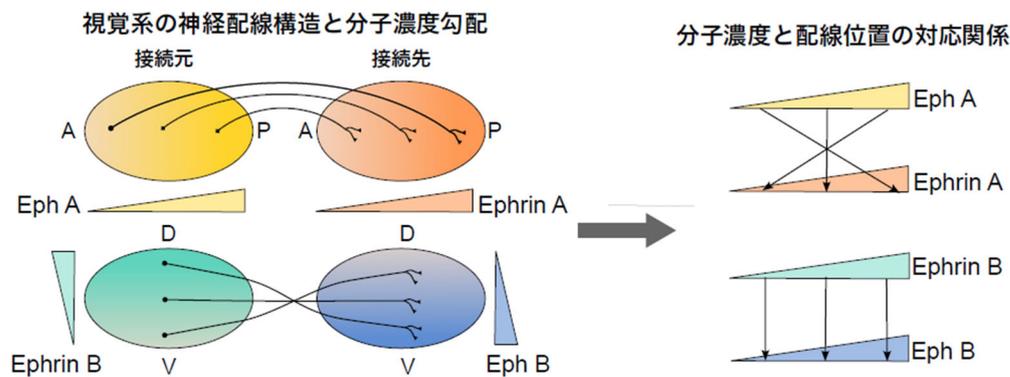


図 1: 分子濃度勾配による神経配線制御

2. 研究成果

(1) 遺伝子の濃度勾配によってコードされた「脳内配線地図」の抽出

本研究では、マウスのコネクトームデータと脳内遺伝子発現(*3)データに着目し、脳全体の配線原理をデータ駆動的に解析しました。脳全体の神経回路においても「分子の濃度勾配が神経配線の位置情報を与える」という関係性が成り立つのならば、コネクトームデータと、分子濃度勾配の基盤となる遺伝子発現データの間にも、同様の規則性が潜んでいることが予想されます。本研究では、この規則性を機械学習でデータ駆動的に解析する新たな解析手法 SPERRYFY を開発することにより、データ中の配線構造を最もよく説明するような遺伝子発現の濃度勾配の組を抽出しました(図 2)。この濃度勾配は、「どの脳領域同士がつながりやすいか」を規定する位置情報を表しており、遺伝子によってコードされた「脳内配線地図(*4)」として解釈することができます。

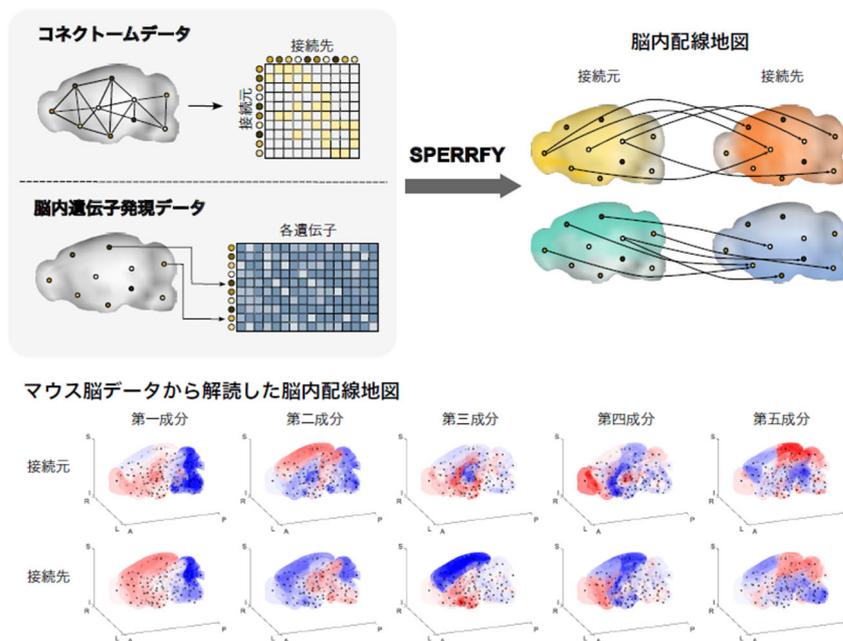


図 2:新規解析手法 SPERRY による「脳内配線地図」の解読
 (上)SPERRYによる脳内配線地図の解読
 (下)データから解読されたマウス脳の脳内配線地図

(2) 脳内配線地図による神経回路構造の高精度な再構成

次に、データから抽出された脳内配線地図を用いて、マウス脳の神経配線構造の再構成を行いました。その結果、この配線地図に基づいて再構成された神経回路は、実際の神経配線パターンと高い一致を示しました。特に、単純な物理的距離だけでは説明できない配線構造も、この脳内配線地図によって説明できることが示されました。これは、データから抽出した脳内配線地図が、実際の神経回路構造の特徴を適切に捉えていることを意味します。

(3) 濃度勾配による階層的な神経配線制御の可能性

さらに解析を進めた結果、脳全体の大まかな接続構造を規定する濃度勾配と、個々の領域内や領域間のより細かな接続を調整する濃度勾配が存在することが示唆されました。これは、神経配線が単一の濃度勾配ではなく、複数の階層的な遺伝子の濃度勾配によって制御されている可能性を示すものであり、脳の複雑な回路構造を理解する上で重要な知見です。

(4) 神経回路形成に関わる遺伝子候補の体系的同定

さらに、抽出された脳内配線地図と類似した空間分布を示す遺伝子を解析することで、神経回路形成に関与する可能性の高い遺伝子候補を体系的に同定しました。これらの遺伝子の中には、軸索誘導や神経発生に関与することが知られている遺伝子が含まれてお

り、本研究で抽出された脳内配線地図が、生物学的に妥当な神経配線原理を反映していることが示唆されました。

3. 今後の展開

本研究で開発した解析手法 SPERRY は、遺伝子の濃度勾配によってコードされた脳内配線地図をデータ駆動で読み解くことにより、神経配線原理を全脳スケールで解析するための汎用的な解析枠組みです。今後、本手法を発生段階の脳データや、ヒトや霊長類などの他の動物種のデータに適用することで、生物種を超えて共通する神経配線原理や、種ごとの特徴を明らかにできると考えられます。また、本研究で同定された遺伝子候補は、神経回路形成の分子メカニズムの理解を深めるとともに、発生異常や神経疾患の分子基盤の解明にも貢献する可能性があります。将来的には、実験研究と組み合わせることで、神経回路形成の因果的メカニズムの解明へと発展することが期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は、以下の研究プロジェクトの支援のもとで行われたものです。

- ・JST 科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業 JPMJFS2129
- ・JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2132
- ・JST ムーンショット型研究開発事業目標 2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現 JPMJMS2024-9
- ・AMED 脳神経科学統合プログラム(個別重点研究課題)JP25wm0625322, JP25wm0625210
- ・自然科学研究機構分野融合型共同研究事業、ExCELLS 連携研究(19-102)

【用語説明】

*1)化学親和説:神経細胞は分子の濃度勾配を手がかりとして接続先を決定するという理論。1963年にロジャー・スペリーによって提唱された。

*2)コネクトーム:神経細胞は分子の濃度勾配を手がかりとして接続先を決定するという理論。

*3)遺伝子発現:遺伝子の情報をもとに mRNA やタンパク質が作られる過程のこと。脳内では遺伝子ごとに発現量の空間分布が異なり、神経配線の位置情報として機能すると考えられている。

*4)脳内配線地図:遺伝子発現の濃度勾配から推定された、脳内の各領域の接続のしやすさを表す位置情報。

【論文情報】

雑誌名: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

論文タイトル: A data-driven framework linking the connectome to spatial gene expression gradients inspired by chemoaffinity theory

著者: 小池二元(広島大学大学院 統合生命科学研究科、名古屋大学大学院 医学系研究科)、中江健(福井大学 学術研究院工学系部門)、平 理一郎(東京科学大学大学院 医歯学総合研究科)、矢田祐一郎(名古屋大学大学院 医学系研究科)、本田直樹(名古屋大学大学院 医学系研究科、広島大学大学院 統合生命科学研究科、名古屋大学 One Medicine 生命-創薬共創プラットフォーム)

DOI: [10.1073/pnas.2516572123](https://doi.org/10.1073/pnas.2516572123)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Pro_260312en.pdf