

2026年7月1日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

小脳アストロサイト多様性の起源を解明

— 世界最先端 Xenium 解析で前駆細胞の時間制御分子機構を明らかに —

国立精神・神経医療研究センター (NCNP) 神経研究所 病態生化学研究部の陶山京香研究生、足立透真研究員、星野幹雄部長らの研究グループは、小脳にあるアストロサイトという細胞の“生まれ方の違い”を決めるしくみを明らかにしました。研究では、アストロサイトのもとになる「バーグマングリア様前駆細胞 (BGLP)」が、発達の途中で性質を変え、その時期ごとに異なる種類のアストロサイトを生み出すことを発見しました。さらに、遺伝子導入実験と最先端の 5,000 遺伝子 Xenium 空間トランスクリプトーム解析を組み合わせることで、その変化を支える 2 つの重要な遺伝子も見つけました。この成果は、脳の発達の基本的なしくみを理解するうえで重要であり、将来は神経疾患の原因解明や治療法の開発にも役立つと期待されます。

本研究成果は、2026年6月26日に、国際科学誌 *Glia* (電子版) に掲載されました。

■背景・概要

アストロサイトは、神経細胞への栄養供給や周囲の環境維持を担い、脳の正常な働きを支える重要な細胞です。近年、アストロサイトには複数のサブタイプが存在し、その違いが神経回路の形成や機能維持に深く関わるようになってきました。小脳には主に、バーグマングリア、内顆粒層 (IGL) アストロサイト、白質 (WM) アストロサイトの 3 種類が存在しますが、これらがどのような前駆細胞から、どの時期に、どのような仕組みで生み分けられるのかは十分にわかっていませんでした。

本研究では、電気穿孔法を用いた系譜解析により、出生直後の BGLP がバーグマングリア、内顆粒層アストロサイト、白質アストロサイトに加え、抑制性神経細胞など多様な細胞型を産生することを示しました。一方、生後 6 日の BGLP では産生できる細胞種がバーグマングリアと内顆粒層アストロサイトに限定されることから、BGLP の分化ポテンシャルが発生初期から急速に制限されることが示されました。

さらに、5,000 遺伝子規模の Xenium 空間トランスクリプトーム解析により、発生段階ごとの BGLP の遺伝子発現プロファイルを比較した結果、出生直後の BGLP では *Foxm1* 遺伝子が、生後 6 日の BGLP では *Nfia* 遺伝子が特徴的に発現することを見出しました。加えて、遺伝子導入実験により、これらの遺伝子が各時期の BGLP の分化ポテンシャルおよび細胞産生能を制御することを実証しました。

以上の結果から、BGLP という前駆細胞における時期特異的な遺伝子発現制御が分化ポテンシャルを段階的に変化させ、それによって細胞運命が決定されることで、小脳アストロサイト多様性の形成に寄与する分子基盤が明らかとなりました。

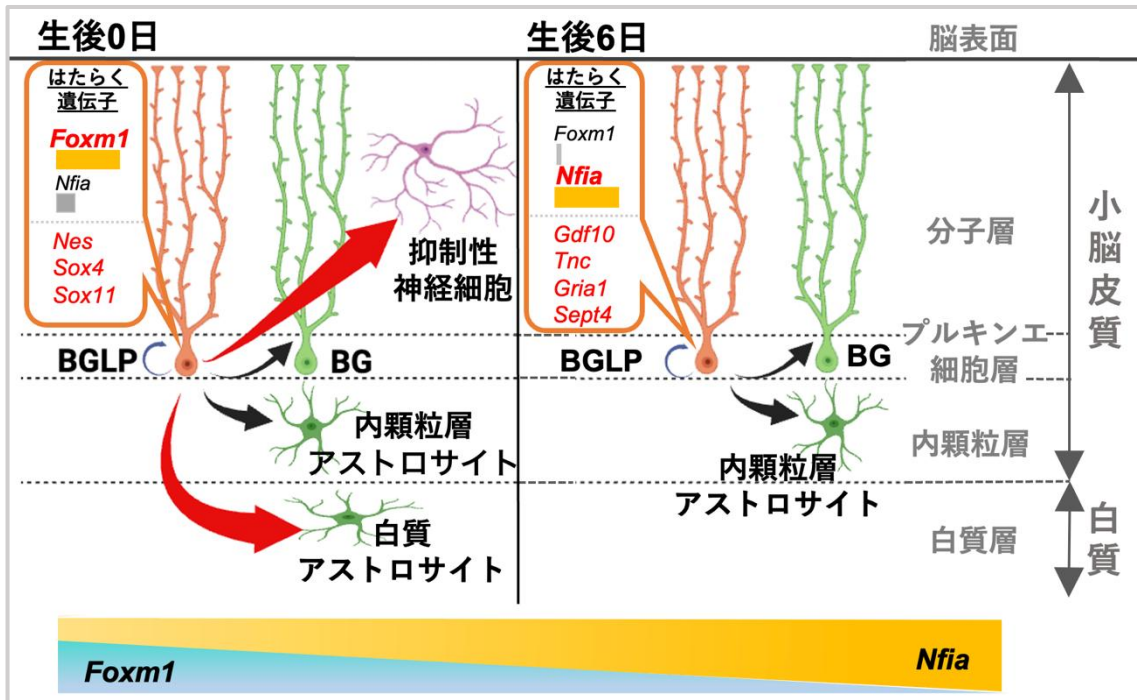


図1: 今回の発見の概略図

生後0日のマウスにおけるバークマングリア様前駆細胞 (P0 BGLP)は、バークマングリア (BG)および内顆粒層アストロサイト (IGL アストロサイト)に加え、白質アストロサイト (WM アストロサイト)や一部の分子層の抑制性神経細胞を生み出す。一方で、生後6日における BGLP (P6 BGLP)は、BG および IGL アストロサイトしか生み出せない。BGLP においては、生後間もない時期 (生後0日) は *Foxm1* 遺伝子が優位にはたらくが、生後しばらく (生後6日) すると *Nfia* 遺伝子が優位にはたらくようになる。さらに、*Foxm1* のはたらきを抑制 (ノックダウン実験)、あるいは *Nfia* のはたらきを強化 (過剰発現)すると、出生直後の BGLP から WM アストロサイトが産生されにくくなることが確認された。以上から、この2つの遺伝子が BGLP の分化ポテンシャルを時期依存的に制御する中心的役割を担うことが示された。また、これらの遺伝子は転写調節因子をコードしており、それぞれの発生時期の BGLP における遺伝子発現 (*Nes*, *Sox4*, *Sox11* および *Gdf10*, *Tnc*, *Gria1*, *Sept4*) も制御する。

■研究内容

1. BGLPは生後10日 (P10) ごろまで存在し、アストロサイト増加期と重なる

マウス小脳を出生後各時点で解析したところ、BGLPは生後0日 (P0) からP10にかけて徐々に減少し、P10ではほぼ消失しました。一方で、バークマングリア、IGLアストロサイト、WMアストロサイトは同時期に急速に増加しており、BGLPが出生後早期のアストロサイト産生を担う前駆細胞であることが示唆されました(図2)。

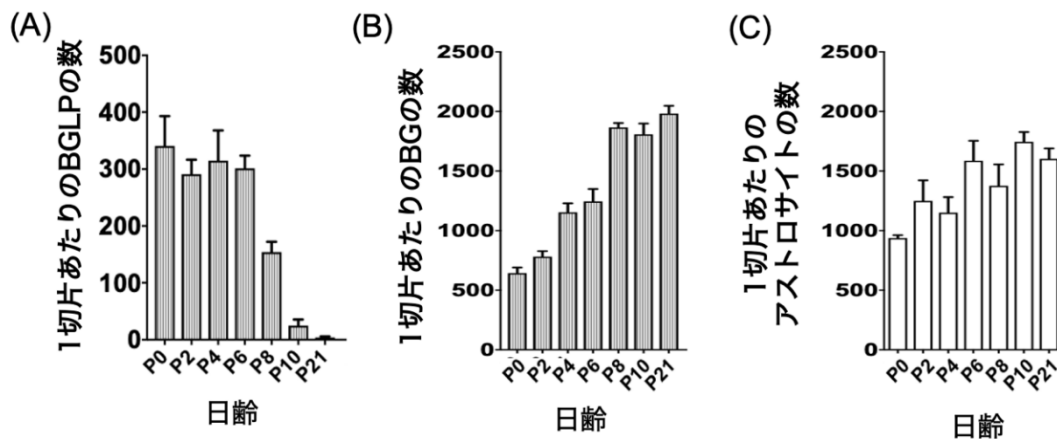


図2: マウスの生後発達に伴うBGLP、バークマングリア (BG)、アストロサイトの細胞数の変化

(A-C). マウス小脳の切片において、各日齢 (P0, P2, P4, P6, P8, P10, P21) での一切片あたりのBGLPの数 (A)、バークマングリア (BG) の数 (B)、アストロサイトの数 (C) を定量した。

2. 生後0日 (P0) のマウスのBGLPは、生後6日 (P6) のBGLPよりも広い分化ポテンシャルをもつ

本研究においてわれわれは、電気穿孔法を用いて、P0とP6のマウスのBGLPに目印をつけること(標識)に成功しました(図3)。さらに、標識したBGLPがどのような細胞を生み出すかを調べました。その結果、P6のマウスのBGLPは、バークマングリアとIGLアストロサイトを主として生み出したのに対し、P0のBGLPはこれらに加えてWMアストロサイトや分子層の一部の抑制性神経細胞も生み出しました。すなわち、BGLPは出生直後にはより広い分化ポテンシャルを持ち、その後短期間で産生できる細胞種が制限されることが明らかになりました(図3)。

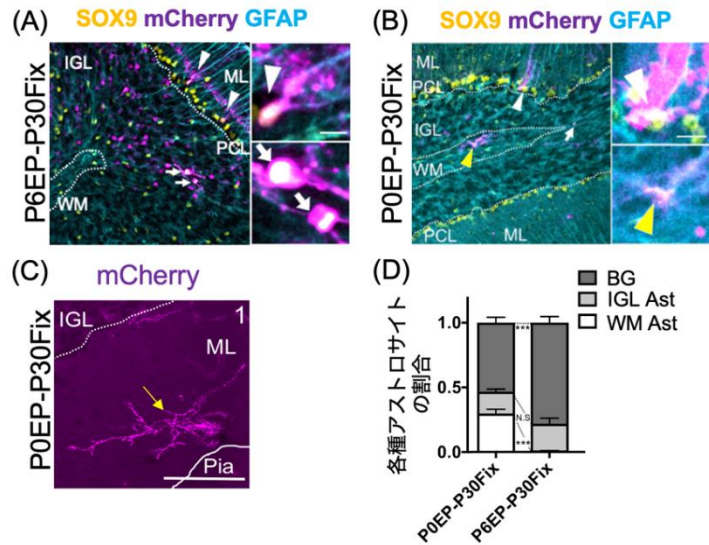


図 3: BGLP から生み出された細胞種の解析(A-D).

(A-D). 電気穿孔法で P6 の BGLP を標識 (mCherry) し、その子孫細胞を生後 30 日 (P30) の小脳で調べた実験 (A). 電気穿孔法で P0 の BGLP を標識 (mCherry) し、その子孫細胞を P30 の小脳で調べた実験 (B). それぞれアストロサイトのマーカー (SOX9, VIM, GFAP) で切片を染色した。P6 の BGLP からはバークマン グリア (白矢頭) と IGL アストロサイト (白矢印) が生まれるが (A, D)、P0 の BGLP からはそれらに加 えて WM アストロサイト (黄矢頭) と分子層の一部の抑制性神経細胞 (黄矢印) も生みだされた (B, C, D)。

3. 空間トランスクリプトーム解析で、P0 と P6 の BGLP の分子特性の違いを解明

P0 および P6 マウス小脳切片に対し、約 5,000 遺伝子を対象とした Xenium 空間トランスクリプトーム解析を実施しました。その結果、各時期の BGLP をクラスターとして同定することに成功し、P0 の BGLP では *Nes*、*Sox4*、*Sox11* など未分化性や幹細胞性に関連する遺伝子群の発現が高い一方、P6 の BGLP では *Gdf10*、*Tnc*、*Gria1*、*Sept4* など、よりバークマン グリアに近い性質を示す遺伝子群の発現が高いことが明らかになりました (図 4)。ちなみに、出生後発達期のマウス小脳の空間トランスクリプトーム解析を実施した実験はこれが世界初となります。

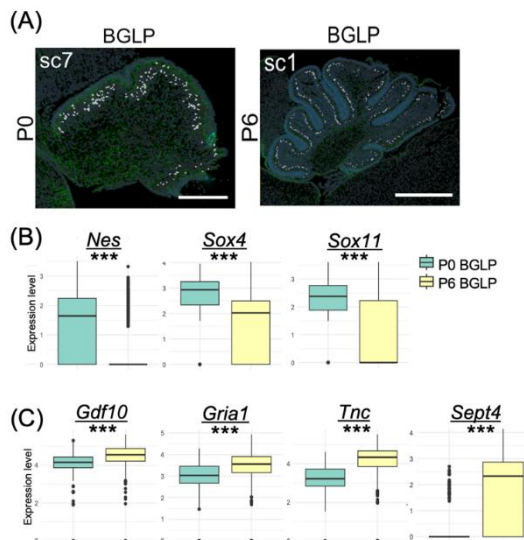


図 4: P0 と P6 のマウスの BGLP の性質

(A) 各日齢で同定した BGLP クラスター。
 (B) P0 のマウスの BGLP で特に発現が高かった遺伝子。
 (C) P6 のマウスの BGLP で特に発現が高かった遺伝子。

4. *Foxm1* と *Nfia* が BGLP の性質の切り替えを担う鍵分子である

Enrichr という上流解析法により、P0 および P6 の BGLP の特性に関わる転写制御因子として *Foxm1* と *Nfia* が候補に上がってきました。また、遺伝子導入実験によって、*Foxm1* の発現を抑える、あるいは *Nfia* を強く発現させるとことで、P0 の BGLP から WM アストロサイトが生じにくくなることが観察されました。このことから、*Foxm1* と *Nfia* が BGLP の分化ポテンシャルを時期依存的に制御する中核因子であることが示されました (図 5)。

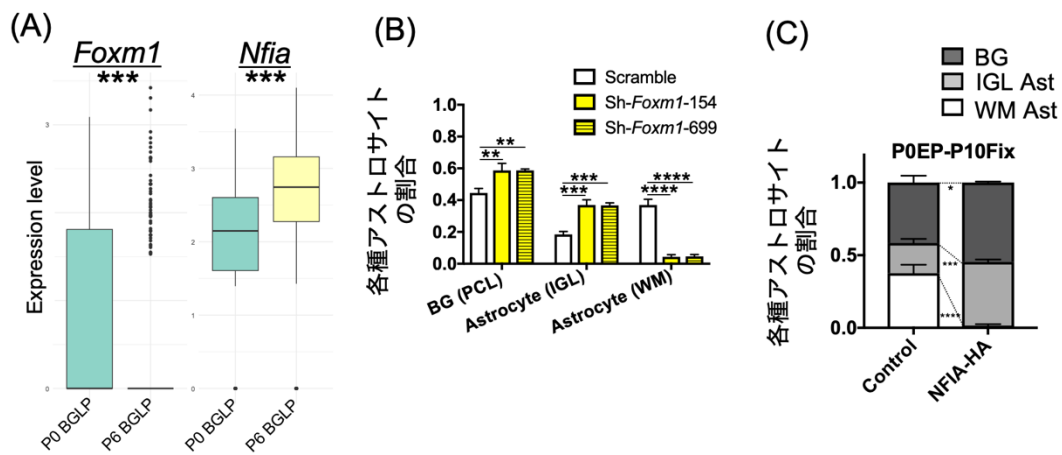


図 5: P0 のマウス BGLP からの WM アストロサイトの産出を *Foxm1* は助け、*Nfia* は抑える

(A). P0 および P6 のマウスの BGLP における *Foxm1* と *Nfia* の発現量の比較。(B). P0 の BGLP で *Foxm1* のはたらきを抑えた際に BGLP から生み出された細胞種の割合。バークマンングリアと IGL アストロサイトは観察される一方、WM アストロサイトは観察されなかった。(C). 生後 0 日の BGLP で *Nfia* を過剰に発現させた際に BGLP から生み出された細胞種の割合。*Nfia* を過剰に発現させた際にも、WM アストロサイトの産出量の低下が見られた。

■研究の意義・今後の展望

本研究により、BGLP は出生後の発達に伴って性質を段階的に変化させ、その時期ごとの分化ポテンシャルの違いによって、小脳アストロサイトの多様性形成に寄与することが明らかになりました。特に、出生直後の BGLP が従来の想定より広い細胞産生能を持つことを示した点は、小脳発達の理解を大きく前進させる成果です。

また、BGLP の性質の変化に *Foxm1* と *Nfia* が深く関与することを示したことで、前駆細胞の時間制御機構を分子レベルで説明する道筋が得られました。バークマンングリアやアストロサイトは神経疾患との関連も指摘されており、本研究の知見は、脳発達異常や関連疾患の発症メカニズムの理解、新たな治療戦略の検討にもつながることが期待されます。

■用語解説

- 1) **電気穿孔法 (Electroporation)** : 細胞に短時間電気刺激を与え、一時的に細胞膜に小さな孔を開けることで、DNA などの物質を細胞内に導入する方法。
- 2) **分化ポテンシャル** : 1つの前駆細胞が、どのような種類の細胞へ分化できるかを示す能力。
- 3) **空間トランスクリプトーム解析** : 組織内で、どの遺伝子がどこで働いているかを位置情報とともに解析する技術。本研究では Xenium を用い、約 5,000 遺伝子を対象に網羅的な解析を行った。

■発表論文

論文名 : Molecular characteristics and differentiation control mechanisms of Bergmann glia-like progenitors in the postnatal mouse cerebellum.

著者 : Suyama K, Adachi T, Mizuno M, Ji K, Isogai E, Hasegawa I, Nishitani K, Sone M, Miyashita S, Owa T, Hoshino M:

雑誌 : *Glia*

DOI: 10.1002/glia.70160

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/glia.70160>

■お問い合わせ先

【研究に関するお問い合わせ先】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

神経研究所 病態生化学研究部 部長 星野 幹雄 (ほしの みきお)

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

Tel:042-346-1796 Fax:042-346-1752

E-mail: hoshino(a)ncnp.go.jp

【報道に関するお問い合わせ先】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

総務課広報室

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

E-mail: kouhou(a)ncnp.go.jp

※E-mail は上記アドレス (a) の部分を@に変えてご使用ください。