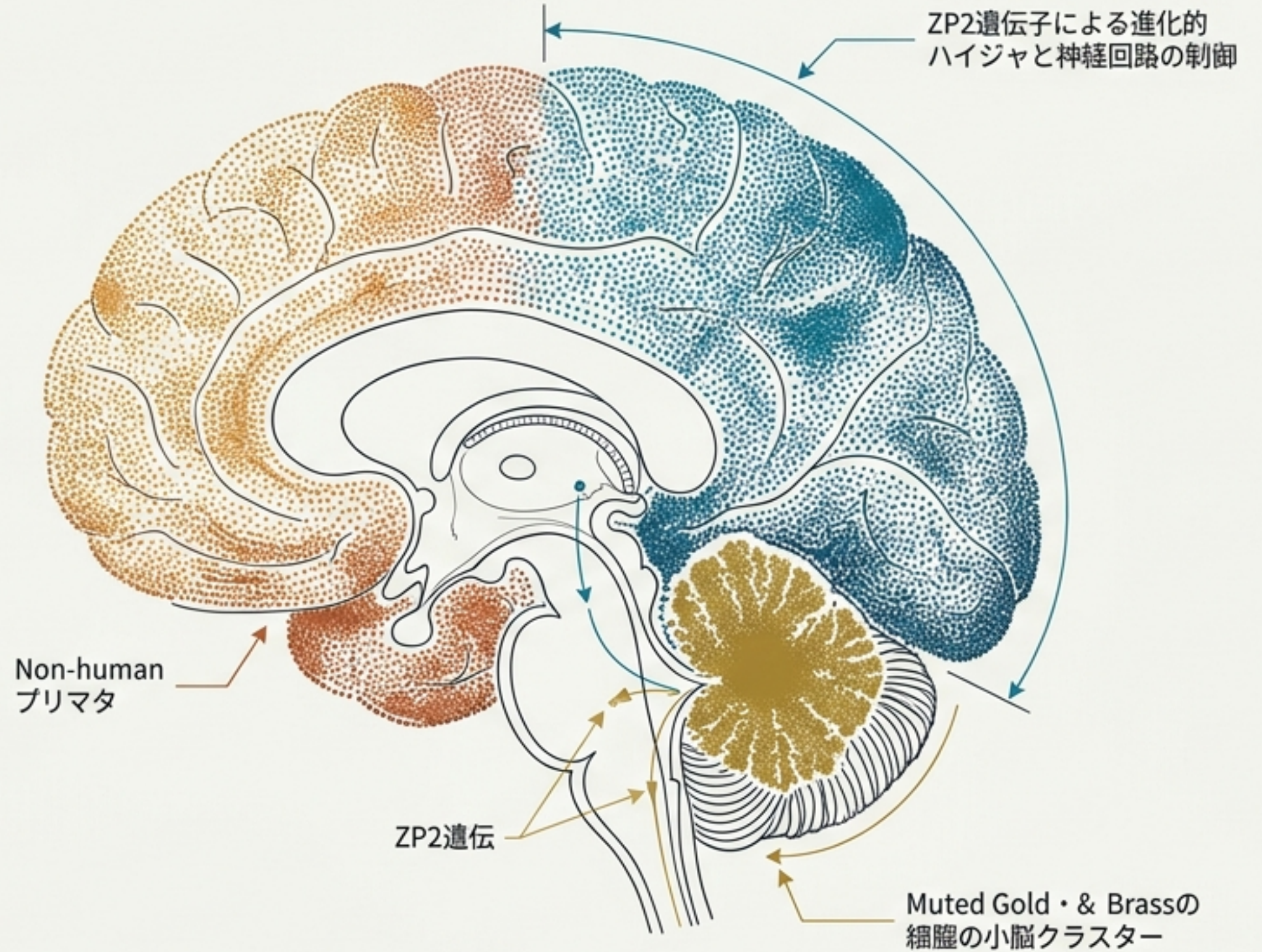


ヒト小脳の進化とシナプス形成の秘密

ZP2遺伝子による
進化的ハイジャックと
神経回路の制御

霊長類4種の単一核マルチオーム・
アトラスに基づく最新知見

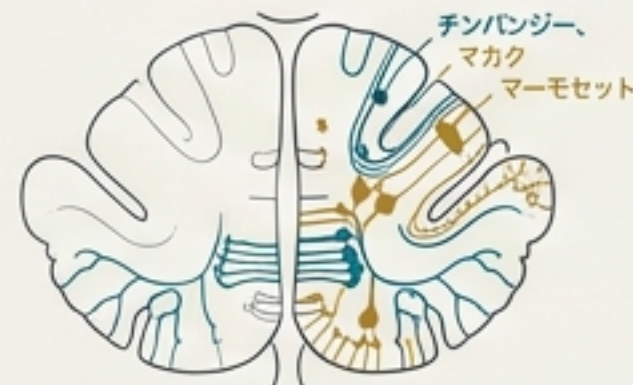


エグゼクティブ・サマリー：進化の予期せぬ発見



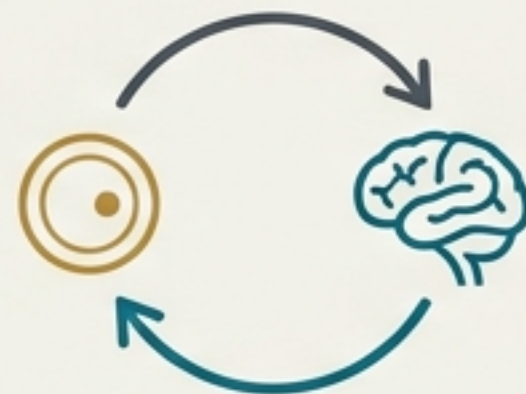
The Atlas (アトラスの構築)

ヒト、チンパンジー、マカク、マーモセットの4種の霊長類から、69,302個の核を用いた高精度な小脳マルチオーム・アトラスを構築。



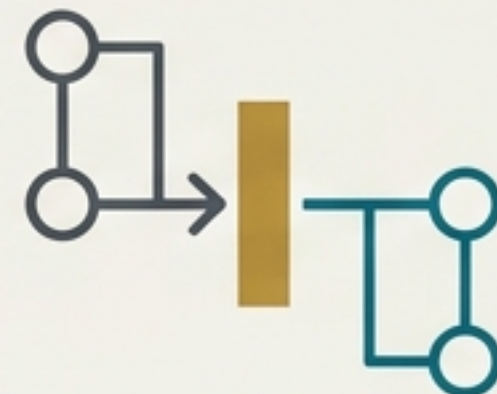
The Anomaly (進化の特異点)

顆粒細胞 (GC) がヒトにおいて最も顕著なトランスクリプトームの分岐 (進化) を示し、シナプス関連経路が特異的に活性化していることを特定。



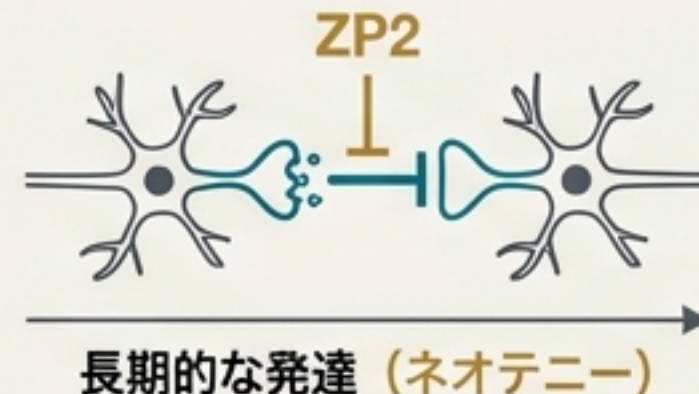
The Discovery (遺伝子の転用)

精子受容体として知られる生殖遺伝子「ZP2」が、ヒトの小脳において特異的に高発現し、進化的に「ハイジャック」されていることを発見。



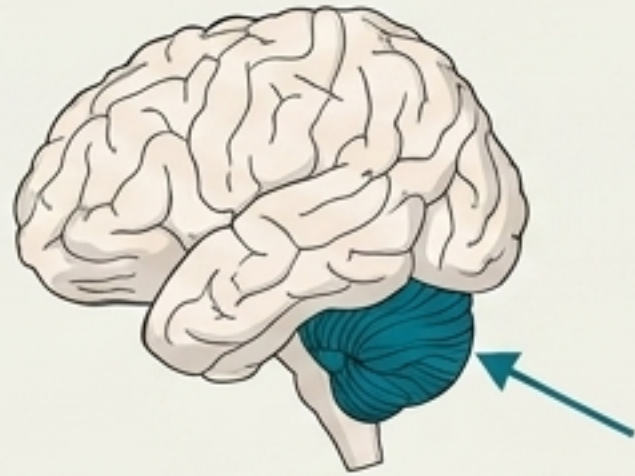
The Impact (回路制御とネオテニー)

ZP2はシナプス形成を物理的に制限する「分子のブレーキ」として機能し、ヒト特有の高度で複雑な脳回路の長期的な発達 (ネオテニー) を可能にする。



なぜ小脳か？：類人猿における後外側皮質の巨大化と顆粒細胞

Human



Chimpanzee



Macaque



Marmoset



運動から認知へ：

小脳は運動制御だけでなく、前頭前野と連携し高度な認知機能に不可欠。

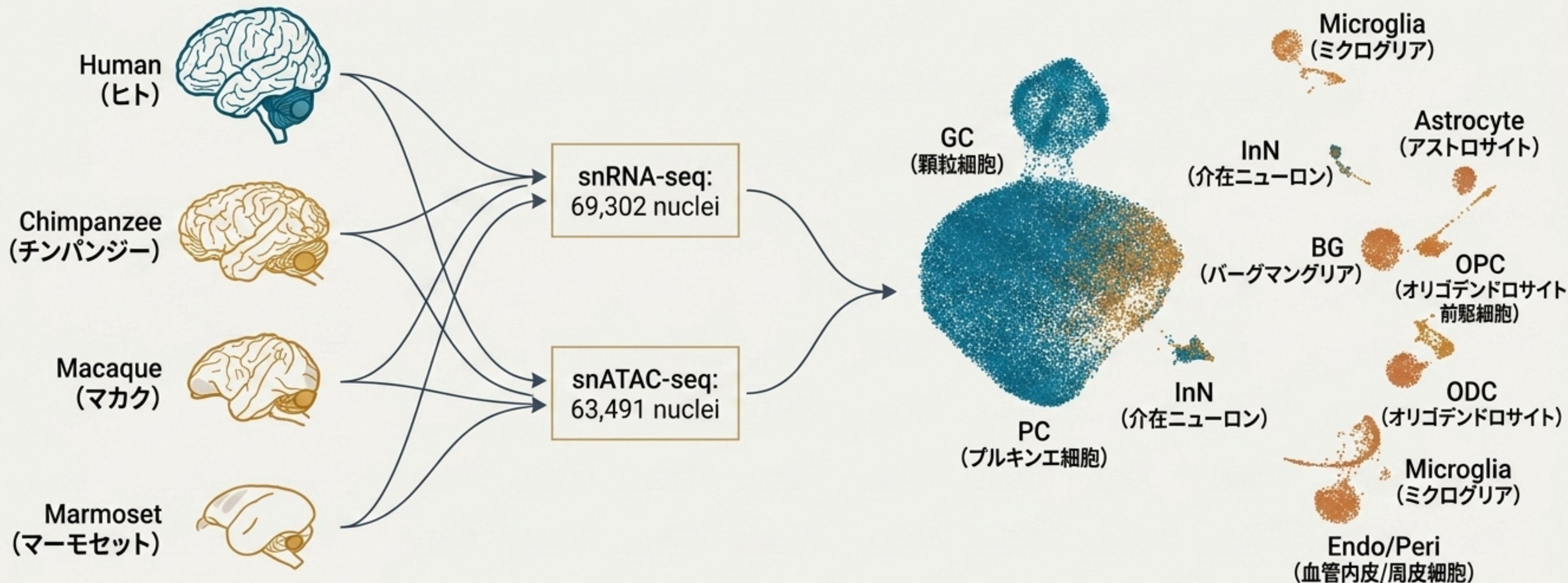
圧倒的な細胞数：

ヒトの小脳は進化の過程で巨大化し、特に「顆粒細胞 (Granule Cells: GC)」のプールが非ヒト霊長類と比較して爆発的に増加。

The Core Question:

この巨大化した細胞集団の配線を制御し、複雑な回路を破綻なく構築する「ヒト特有の分子メカニズム」は何か？

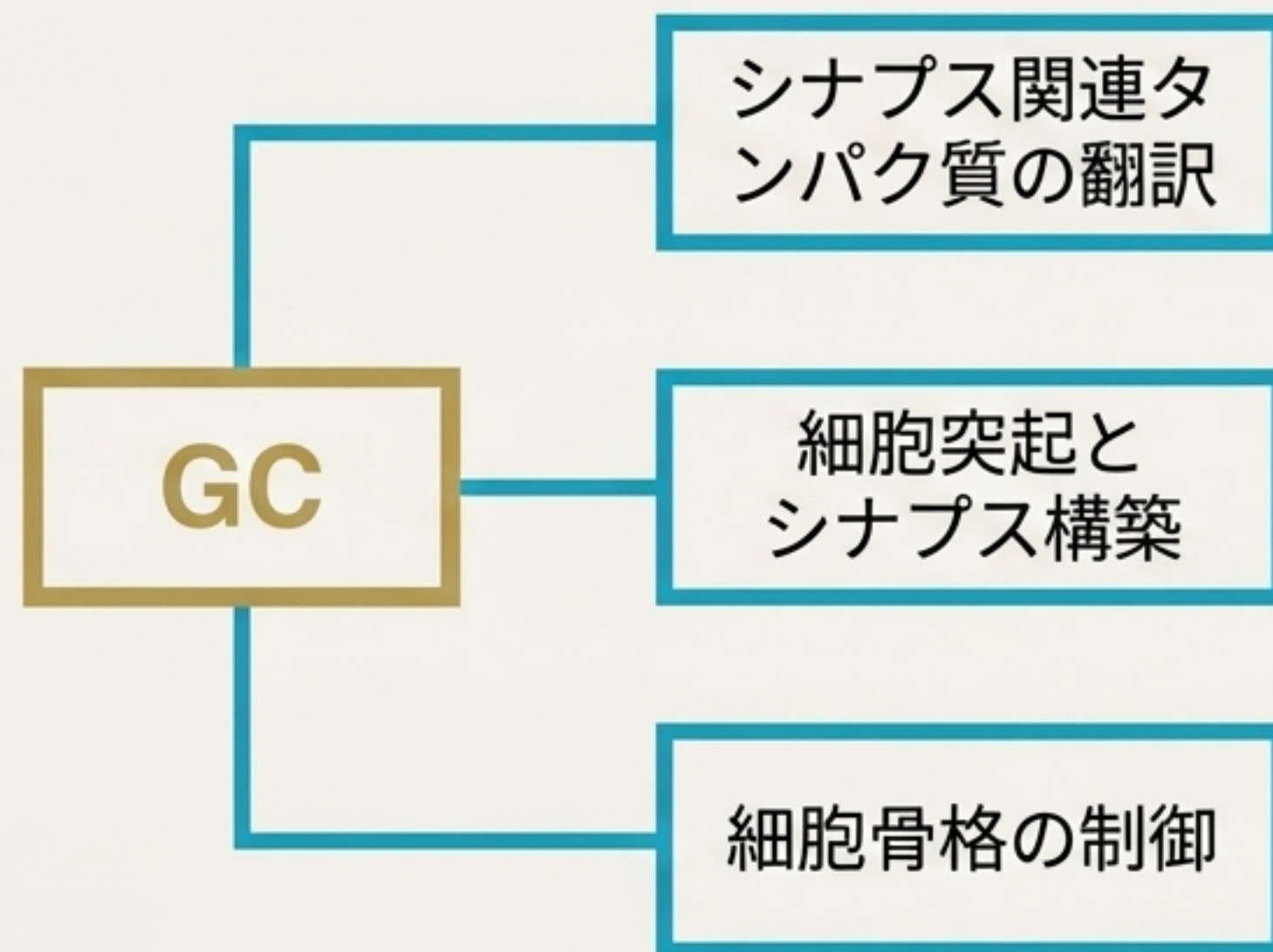
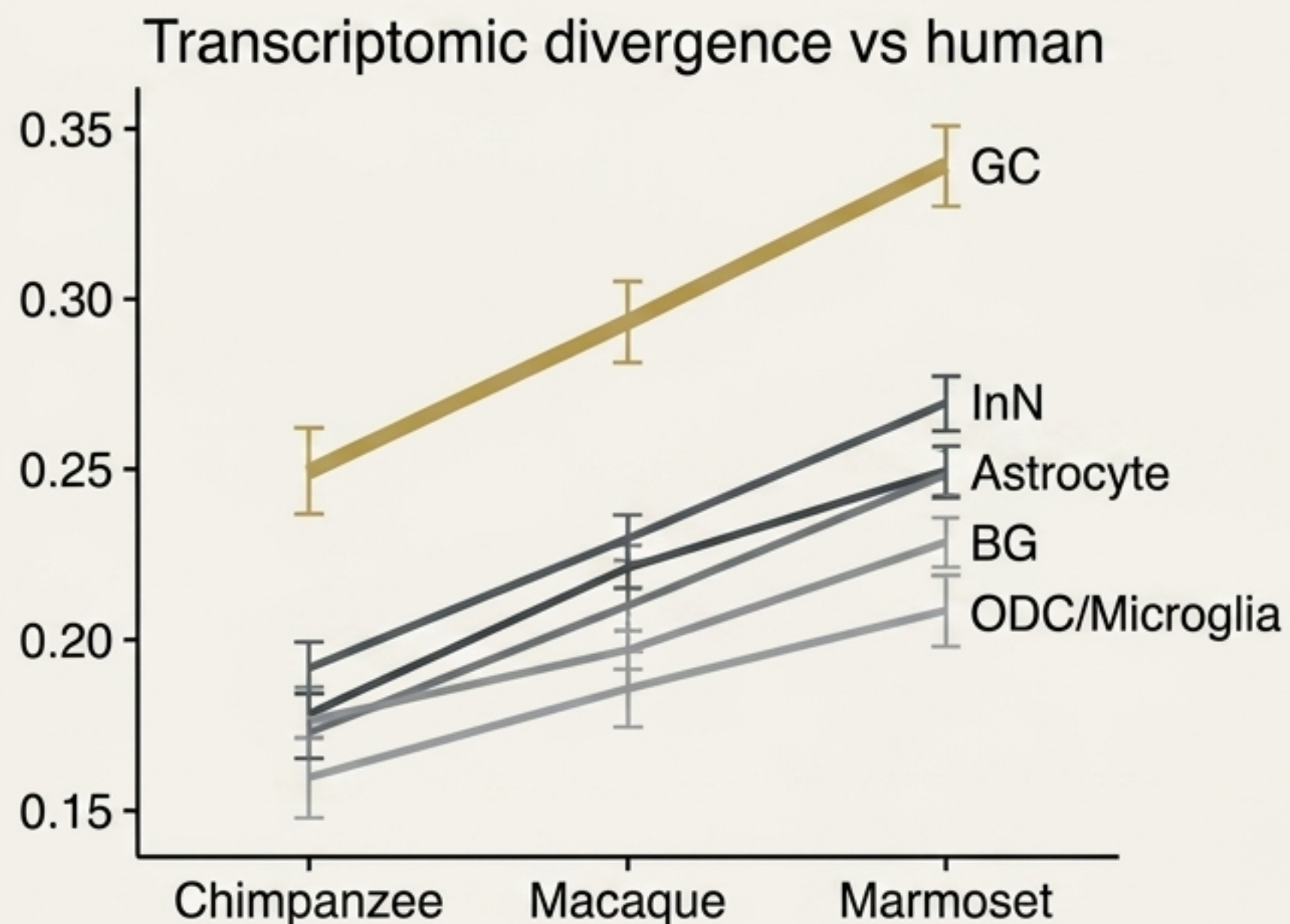
霊長類小脳アトラス：進化のベースラインをマッピングする



アプローチ: ヒトの特異性を正確に特定するため、最も近縁なチンパンジーと、外群であるマカク・マーモセットを比較する初のマルチオミクス解析。
結果: 9つの主要な細胞タイプは4種すべてで保存されているが、遺伝子発現の「使われ方」に種間の違いが隠されていた。

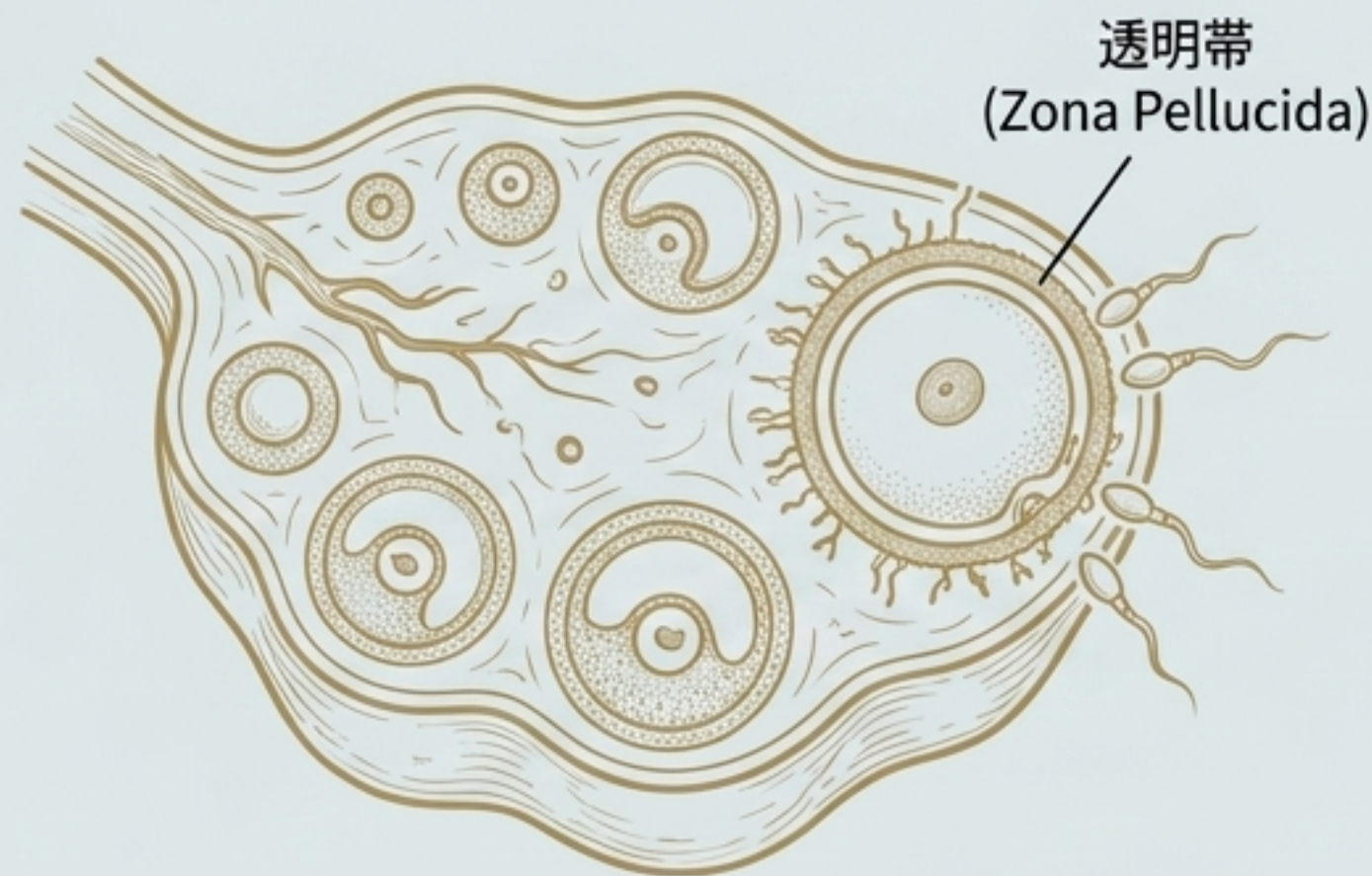
進化の最前線：顆粒細胞（GC）における劇的な発現分岐

小脳の細胞タイプ間で進化的分岐を比較すると、顆粒細胞（GC）が最もヒト特異的な変化を遂げていた。独自にアップレギュレートされた遺伝子群は、シナプス形成の精密な制御機能に集中している。



予期せぬ発見：精子受容体遺伝子「ZP2」の小脳での高発現

従来の認識 (Reproduction)



卵子の細胞外マトリックス（透明帯）を形成し、精子と結合して多精子受精を防ぐ必須遺伝子。

今回の発見 (Neurobiology)



ヒトの小脳・顆粒細胞において、他の脳領域や卵巣をも凌駕するレベルで特異的に高発現していることが判明（ZP3やZPBPなどの関連遺伝子も共発現）。

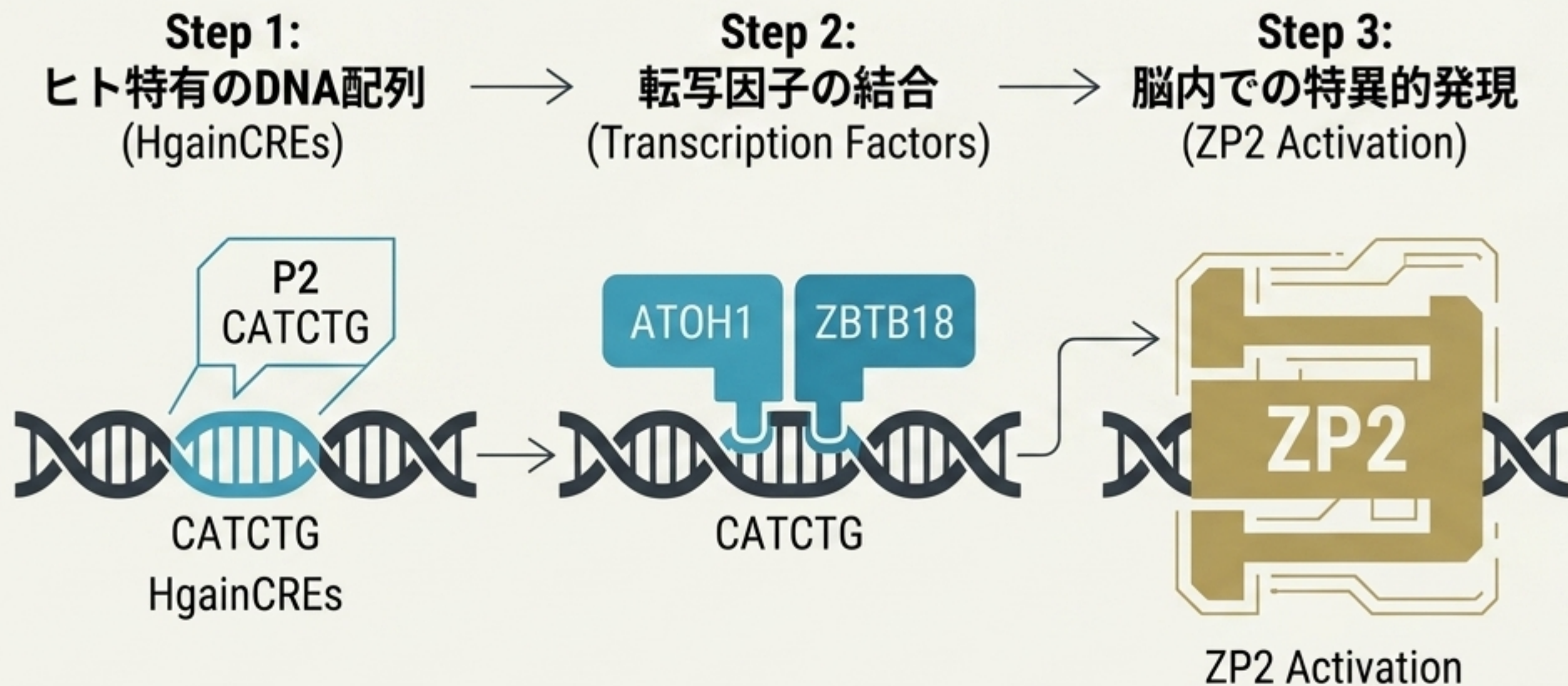
The Anomaly: 生殖に関わる遺伝子が、なぜヒトの脳回路に組み込まれているのか？

進化的リパーパシニング（転用）：ZP2機能のアナロジー

機能的特徴	卵巣における役割 (Ovary)	ヒト小脳における役割 (Human Cerebellum)
相互作用の対象	精子	苔状線維
構造的配置	卵子の周囲 (細胞外マトリックス)	小脳糸球体の辺縁部 (シナプス周囲)
制限・ブロックする 対象	過剰な精子の侵入 (多精子受精の防止)	過剰なシナプス形成 (配線の過密化防止)

進化は「構造的バリア」として機能する古代の生殖遺伝子を再利用し、ヒトの複雑な脳回路を精密に形作るための「分子のシールド」として転用した。

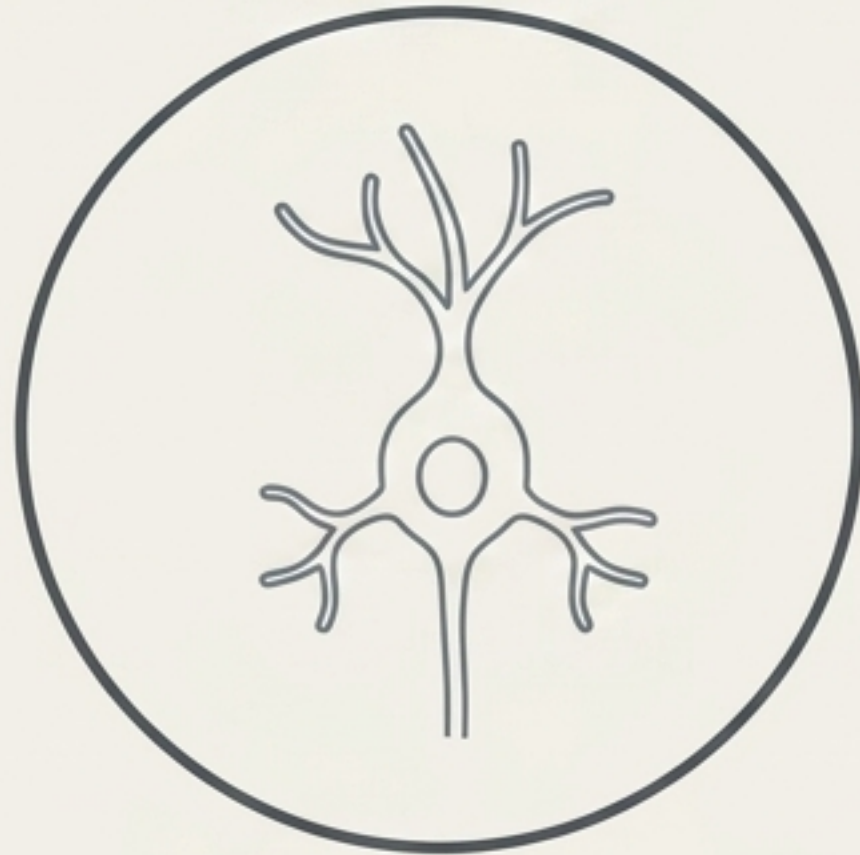
ZP2はいかにして「脳内」で起動したか？：遺伝子制御ネットワーク



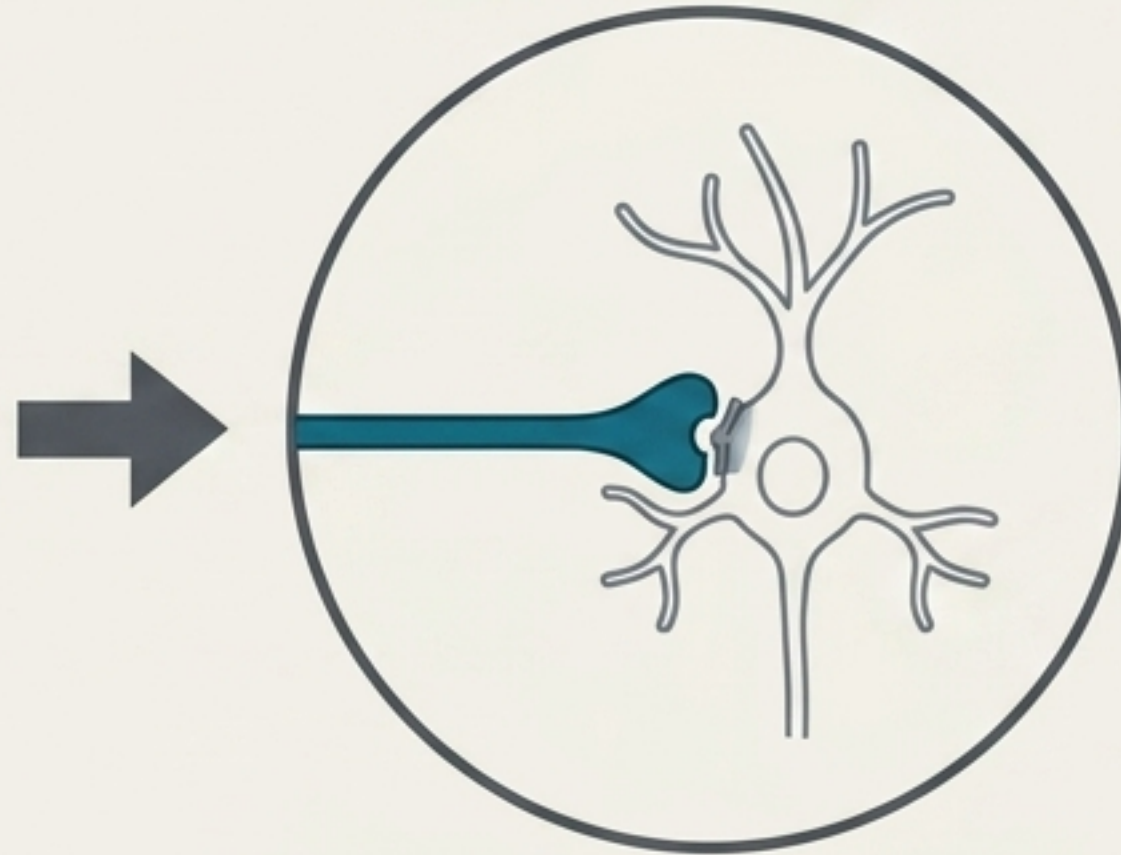
偶然の産物ではない。
プロモーター領域に
おけるヒト特異的な変
異が、神経発達に関
わる転写因子
(**ATOH1**など)の結合
部位を生み出し、脳発
生初期における**ZP2**の
スイッチを独占的に
「**ON**」にした。

メカニズム①：橋核からの入力によるダイナミックな誘導

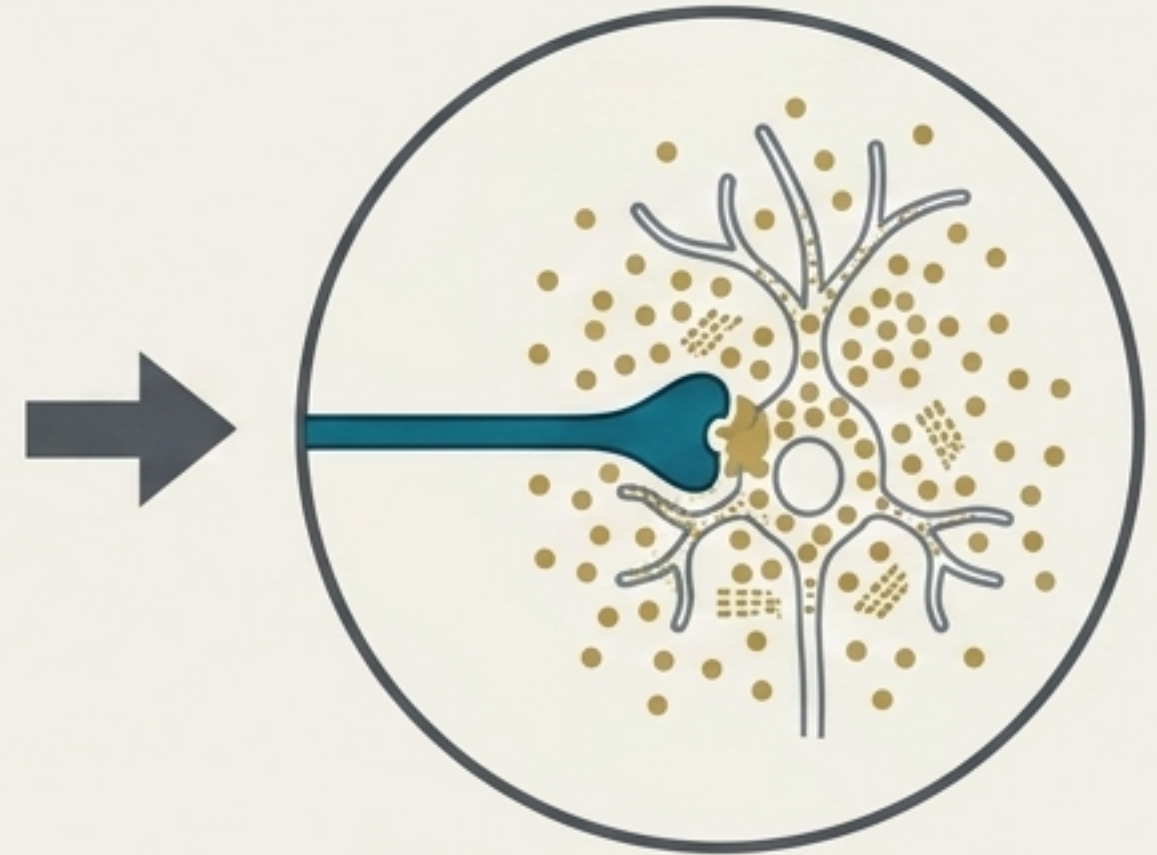
顆粒細胞単独



苔状線維の投射



ZP2の誘導



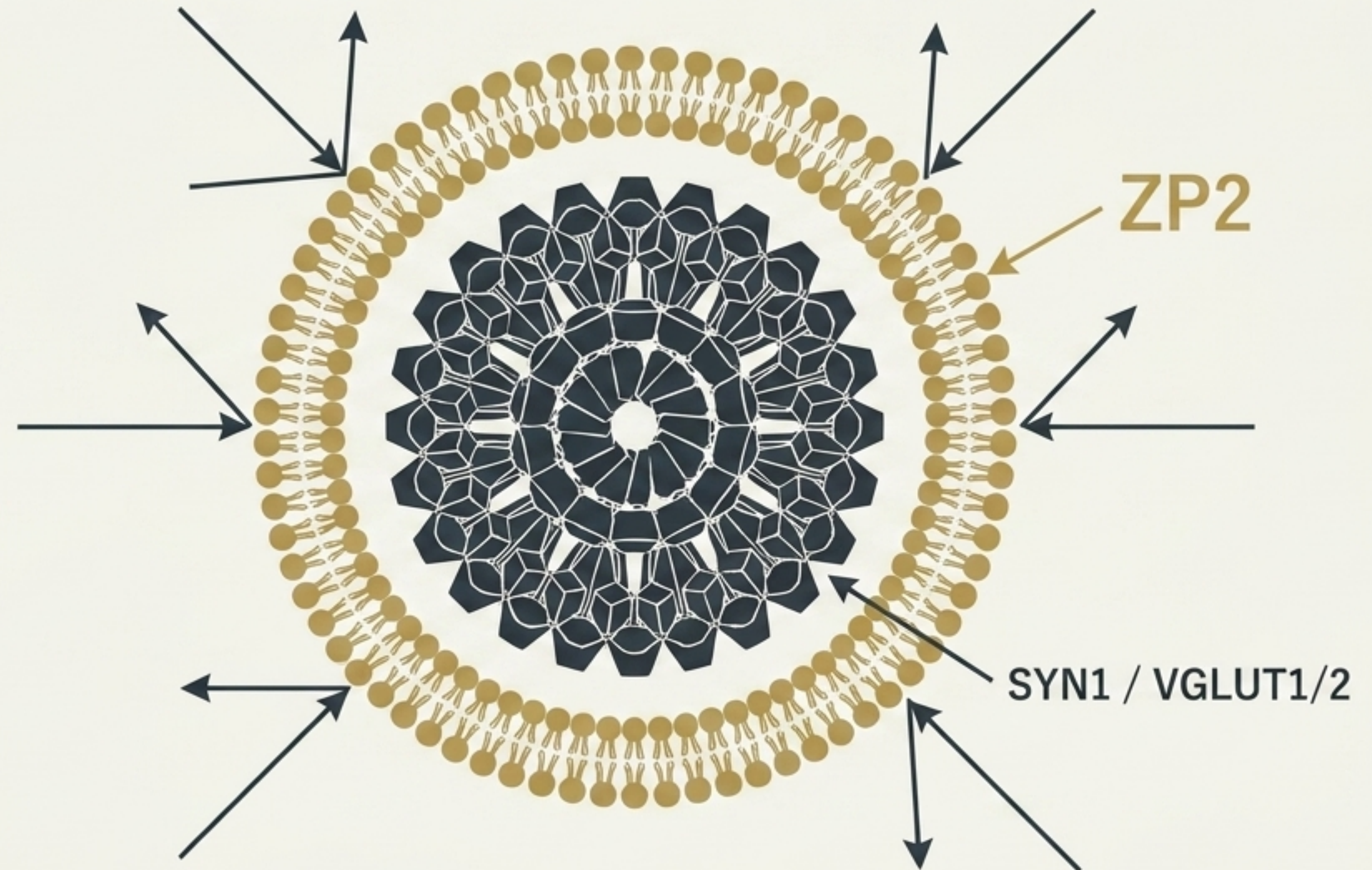
Insight Box

ZP2はデフォルトで発現しているわけではない。

外部（橋核）からの線維が到達した際にフィードバック機構として誘導される。
入力が postsynaptic の発達を促すと同時に、ブレーキ役のZP2を呼び覚ます。

メカニズム ②：小脳糸球体における「分子のハロー（光背）」

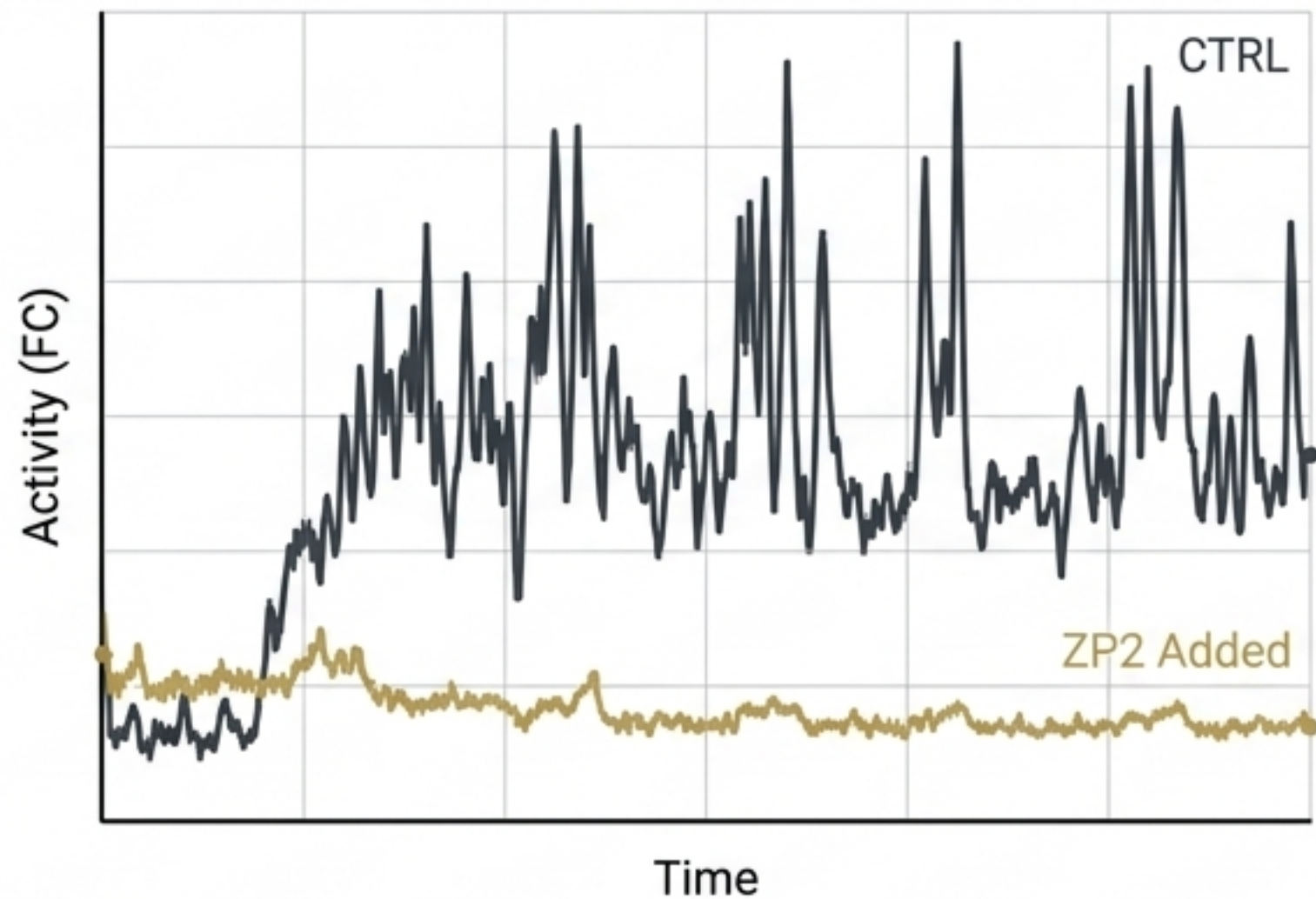
ZP2タンパク質は小脳糸球体の辺縁部に局在し、細胞外マトリックスとして機能する。物理的・化学的なシールドを形成することで、無秩序なシナプスの過密化を能動的に防ぐ。



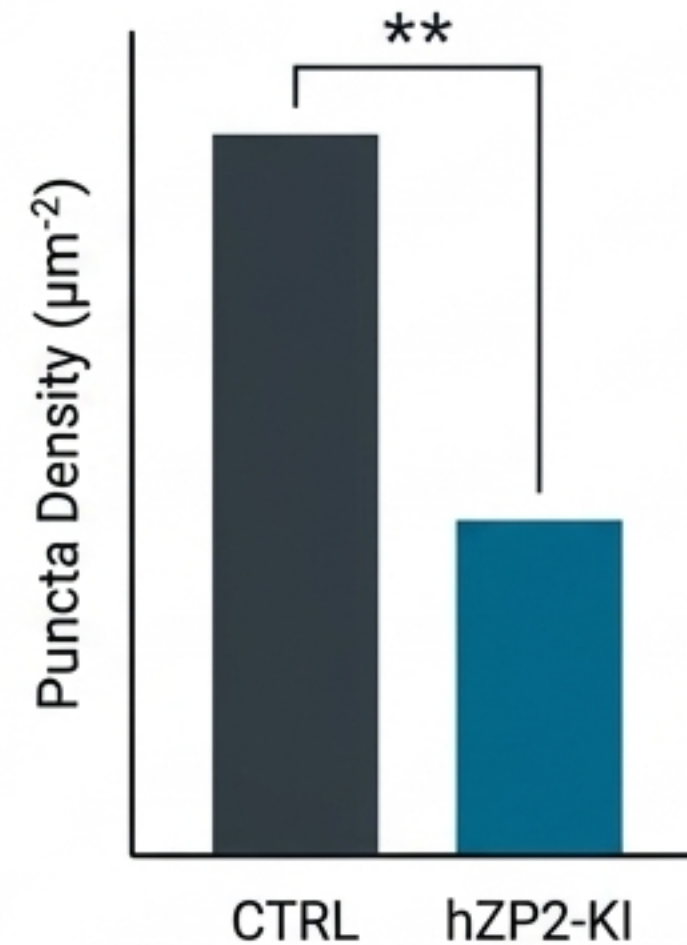
機能的インパクト：過剰なネットワーク活動の沈静化

ZP2の付加、あるいは生体へのノックインは、興奮性・抑制性の両シナプス形成を抑制し、自発的な神経発火を直接的に減少させる。ZP2はネットワーク活動を沈静化するチューナーとして働く。

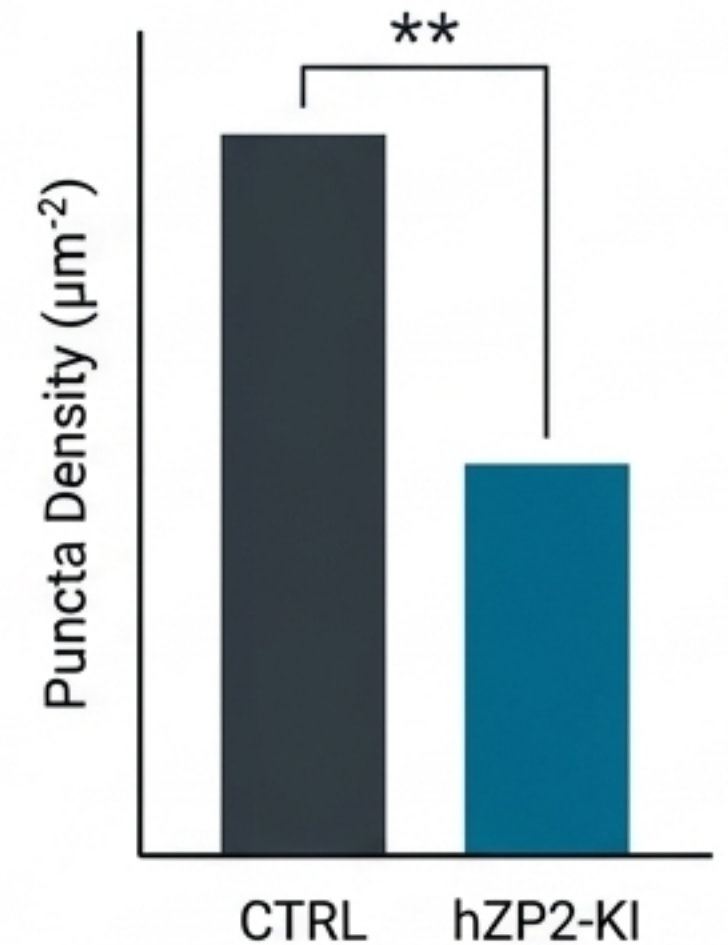
Spontaneous Neuronal Firing



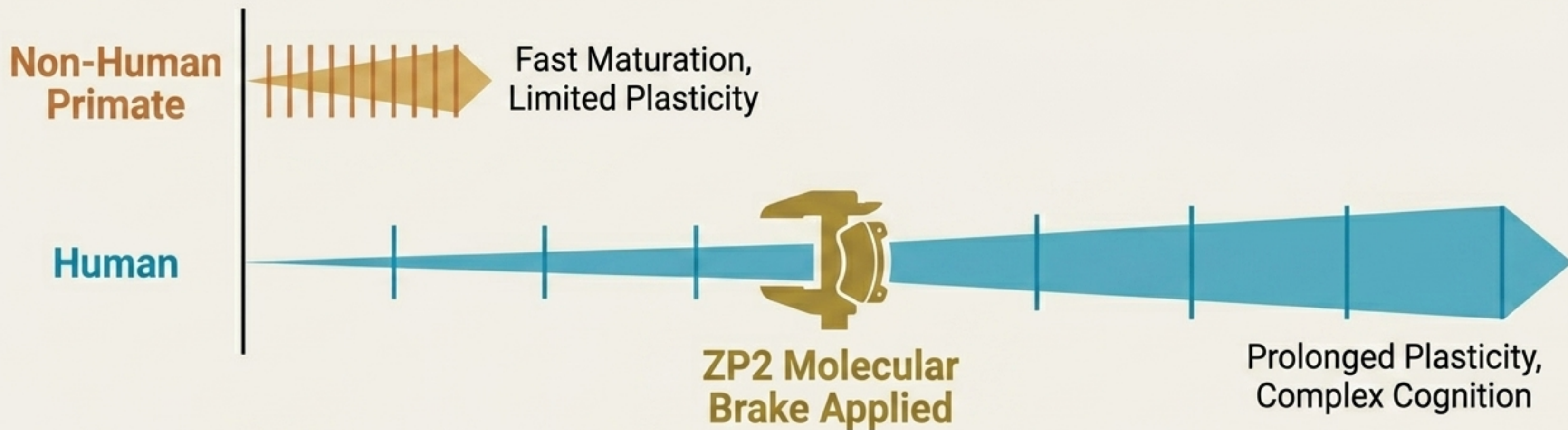
Excitatory Synapses (SYN1/PSD95)



Inhibitory Synapses (VGAT/GPHN)



統合モデル：小脳のネオテニー（幼形成熟） 仮説



なぜシナプスを制限する必要があるのか？

ヒトは小脳顆粒細胞を爆発的に増加させた。もし無制限にシナプスが形成されれば、代謝的過負荷と配線のカオスを引き起こす。

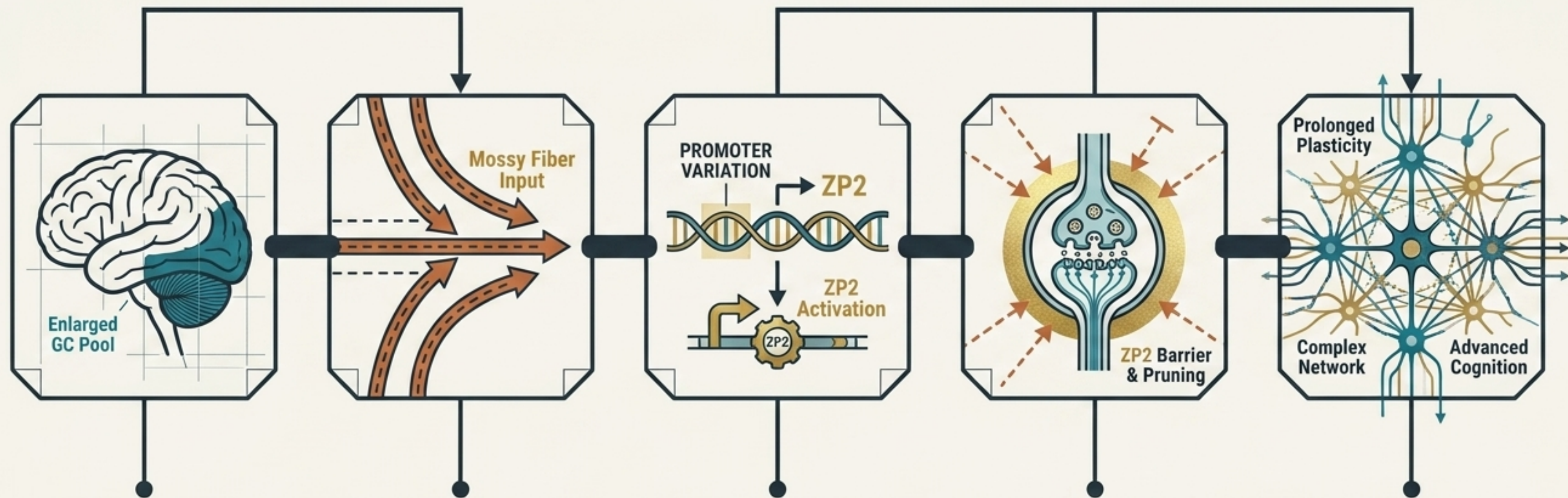
ZP2は発達速度を遅らせる「分子のブレーキ」として働、手先の器用さや高度な認知に必要、緻密で時間のかかる回路構築（ネオテニー）を可能にした。

進化の代償：発達障害および精神疾患への脆弱性

ヒト特有の遅延型・精密配線プロセスは、認知能力を飛躍させた一方で、環境や遺伝的攪乱に対する脆弱性を生んだ。ZP2やその関連遺伝子のネットワーク異常は、ASDや統合失調症などの発症リスクと深く結びついている。

	NDD (神経発達障害)	ASD (自閉スペクトラム症)	SCZ (統合失調症)	Ataxia (運動失調症)
MEF2C	■	■	■	
CACNA1E	■	■	■	■
EXT1		■	■	
TSC2		■	■	
MSR1				■

ヒト小脳進化の分子ブループリント



1. Macro Evolution:
ヒト系統における顆粒細胞 (GC) プールの巨大化

2. Circuit Input:
橋核からの苔状線維の投射 (Mossy Fiber Input)

3. Molecular Switch:
ヒト特有のプロモーター変異による「ZP2」の発現誘導

4. Structural Control:
糸球体周辺でのバリア形成とシナプス刈り込み (Synaptic Pruning)

5. Cognitive Outcome:
緩やかな回路成熟 (ネオテニー) と高度な認知・運動制御の獲得

結論：パラダイムシフトと今後の展望

1

進化の原動力 (The Driver):

4種の霊長類アトラスにより、顆粒細胞 (GC) が小脳の進化的特殊化を牽引していることが証明された。

2

驚異的なリパーキング (The Hijack):

生殖に関わる「ZP2」遺伝子が、脳内ではシナプスを制限するECM (細胞外マトリックス) タンパク質として完全に転用されている。

3

精神・神経疾患の新たな理解 (The Framework):

小脳のネオテニー化というこの新しいメカニズムは、ヒトの高度な認知機能の発達と、それに伴う精神疾患の脆弱性を解き明かす重要な鍵となる。

