

報道関係各位

2024年9月19日
茨城大学

【プレスリリース】

神経を生み出す神経幹細胞の数の決定に関与する遺伝子を特定
神経上皮細胞から神経幹細胞への分化を制御するメカニズムの解明へ重要な手がかり
脳神経系の機能障害の早期的な発見や治療への貢献に期待

茨城大学大学院理工学研究科／基礎自然科学野の鈴木匠准教授と同理学部の学生である武澤彩さん（2022年3月卒業）、廣瀬弥玲さん、大学院理工学研究科の秋庭知佳さん、蔡源章さん（2024年3月修了）らは、キイロショウジョウバエを用いて、神経を生み出す神経幹細胞の数の決定に関与する遺伝子を特定しました。

正常な脳の構築には、適正な量の神経の供給が必要不可欠であることが知られています。これらの神経は神経幹細胞から生み出されるため、この神経幹細胞の数によって最終的な神経の供給量が決まっています。神経幹細胞は神経上皮細胞に由来することから、神経上皮細胞の数は、神経幹細胞の数を反映していると言えます。神経幹細胞への分化は、神経上皮細胞が十分な量にまで増殖した後に行われる必要がありますが、この分化時期を決めるメカニズムは未解明のままです。

鈴木准教授のグループは、Daughterless と呼ばれる遺伝子が神経上皮細胞から神経幹細胞への分化のタイミングを制御していることを明らかにしました。

これらの遺伝子は、マウス等の哺乳類にも存在するため、哺乳類でも類似した分子機構が機能して神経幹細胞の数を決定している可能性が考えられます。

この成果は、2024年9月16日付で英国学術誌「Development」に掲載されました。

■背景

正常に機能する神経回路は、発生初期に生じる多種多様な神経の産生・成熟や、神経同士の結合、といった一連の過程を通じて形成されています。この中で、神経の産生は、最も初期に起こる現象であり、この過程が破綻すると異常な回路が形成されてしまい、脳神経系の機能が損なわれてしまうことが知られています。実際、神経の過剰産生や産生不足が見られる疾患では、顕著な脳機能障害が報告されています。このように、正しく機能する神経回路の構築には、適正量の神経の供給が極めて重要であると言えます。

胚発生期に、神経上皮細胞は対称分裂により十分量にまで増殖した後、神経幹細胞に分化し神経産生を開始します[図1]。神経上皮細胞の数は神経幹細胞の数として反映され、最終的な神経の供給量を決めています。このことから、正常な脳の構築に必要な神経を確保するために、神経上皮細胞から神経幹細胞への分化時期は厳密に制御される必要があります。しかし、これまで、この分化時期を制御する分子メカニズムはほとんどわかっていませんでした。

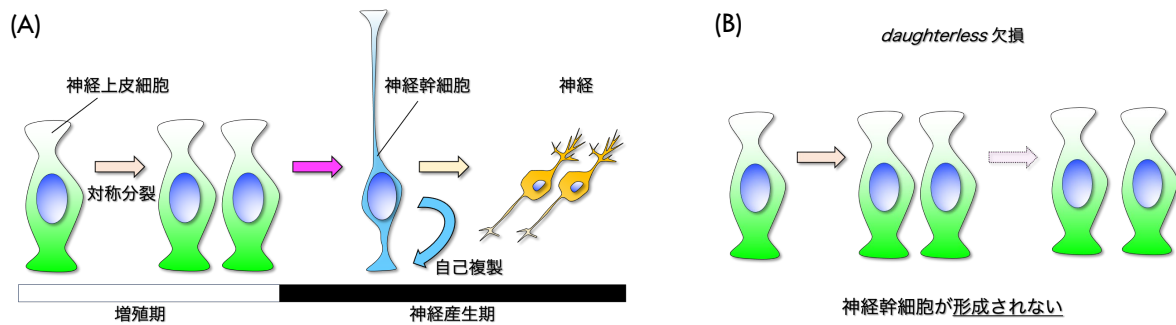


図1. 神経上皮細胞から神経幹細胞への分化過程

(A) 神経上皮細胞が神経幹細胞へ分化する過程の模式図。神経上皮細胞は、対称分裂によって増殖し、十分量に達した後、神経幹細胞へと分化し、神経細胞を作り始める。(B) *daughterless* 遺伝子を欠損した神経上皮細胞の発生過程を表した模式図。本研究の結果から、*daughterless* 遺伝子を欠損した場合、神経上皮細胞から神経幹細胞への分化が完了せず、結果として神経幹細胞が形成されなくなってしまうことが示唆された。

■研究手法・成果

鈴木准教授のグループでは、キイロシヨウジョウバエを用いて、神経を生み出す神経幹細胞の数の決定に関与する遺伝子の探索を進めました。まず初めに、神経上皮細胞で発現している遺伝子を探索し、*daughterless* と呼ばれる遺伝子が強く発現していることを発見しました。*daughterless* 遺伝子は、哺乳類では *TCF4* 遺伝子と呼ばれており、精神遅滞や小頭症などの症状が現れるピット-ホブキンス症候群の原因遺伝子として知られています。次に、神経上皮細胞における *daughterless* 遺伝子の役割を調べるために、*daughterless* 遺伝子が破壊された系統を用いて解析を行ったところ、神経幹細胞が観察されなくなることがわかりました。その代わりに、神経幹細胞へ分化する直前の神経上皮細胞が増加していました。このことは、神経上皮細胞において、*daughterless* 遺伝子が機能しない場合、神経幹細胞への分化が完了せず、神経上皮細胞の状態に留まっていることを示しています。

次に、*daughterless* 遺伝子が機能しない場合に、何故、神経上皮細胞の状態が維持されるのかを調べました。*daughterless* 遺伝子は転写調節因子 (Daughterless タンパク質) をコードしているため、別の遺伝子の発現を調節する役割を持っています。研究グループでは、Daughterless タンパク質の標的遺伝子を網羅的に探索し、*Notch* 遺伝子を候補として見出しました。実際に、*daughterless* 遺伝子が破壊された細胞では、*Notch* タンパク質の発現が異所的に観察されました。これらの結果は、Daughterless タンパク質が *Notch* 遺伝子の発現を抑制することによって、正しい時期に神経幹細胞への分化を完了させていることを示唆しています。これを確かめるために、*Notch* 遺伝子を異所的に発現させる実験を行いました。その結果、*daughterless* 遺伝子が破壊された場合と同様に、神経幹細胞が観察されなくなり、代わりに、神経幹細胞へ分化する直前の神経上皮細胞が増加していました。

以上のことから、神経上皮細胞において、*daughterless* 遺伝子が機能することによって、*Notch* 遺伝子の発現が抑制され神経幹細胞への分化が完了することが考えられます。

■今後の展望

本研究によって、*daughterless* 遺伝子が *Notch* 遺伝子の発現制御を介して、神経上皮細胞から神経幹細胞への分化完了に本質的な役割を果たすことがわかりました。今後、*Daughterless* タンパク質の標的である *Notch* 遺伝子の下流で機能する遺伝子を同定できれば、神経上皮細胞から神経幹細胞への分化を抑制するメカニズムの根幹に迫ることができると考えられます。将来的には、神経発生異常の早期的な発見技術の開発につながる可能性があります。また、今回解析した *daughterless* 遺伝子は、哺乳類でも保存されているため、哺乳類でも類似した分子機構が機能して神経幹細胞の数を決定している可能性が考えられます。神経発達における *daughterless* 遺伝子の機能が解明されれば、ピット-ホブキンス症候群の発症メカニズムの全貌解明や治療ターゲットの探索研究の道が開かれることが期待されます。

■論文情報

タイトル : bHLH family proteins control the timing and completion of transition from neuroepithelial cells into neural stem cells.

著者 : Chika Akiba, Aya Takezawa, Yuanchang Tsai, Mire Hirose, Takumi Suzuki

雑誌 : Development

公開日 : 2024/09/16

DOI : [10.1242/dev.202630](https://doi.org/10.1242/dev.202630)

■研究助成等

本研究は、茨城大学 研究活動強化促進方策 Research Booster、茨城大学英文論文投稿支援制度、科研費研究スタート支援 (19K23739)、基盤研究 C (21K06196, 24K09465) 等の研究助成によって実施されました。

本件に関するお問い合わせ先

<研究内容について>

茨城大学基礎自然科学野生物科学領域 准教授 鈴木匠

TEL : 029-228-8380

E-mail : takumi.suzuki.biol@vc.ibaraki.ac.jp

<報道関係のお問い合わせ>

茨城大学 広報・アウトリーチ支援室

TEL : 029-228-8008 FAX : 029-228-8019

E-mail : koho-prg@ml.ibaraki.ac.jp