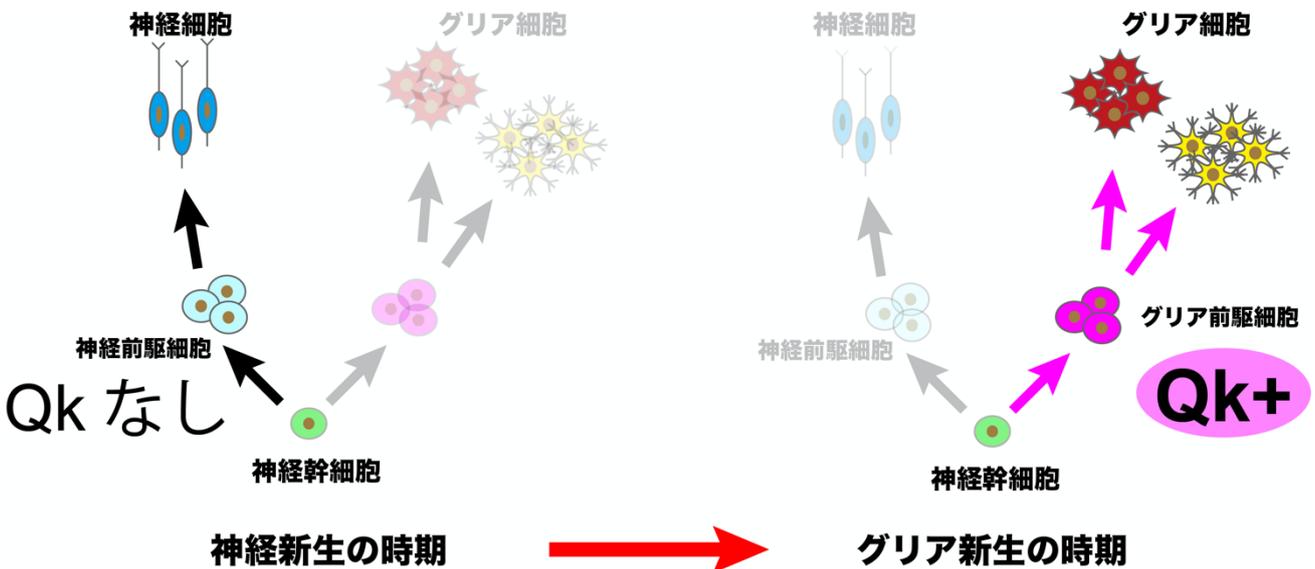


神経幹細胞の運命を決める分子を発見

—脳形成機構の解明と脳腫瘍や精神疾患の治療法に期待—

概要

ヒトの脳は大きく分けて神経細胞とグリア細胞という2種類の細胞から構成されており、神経細胞は神経回路を形成し、グリア細胞は脳の構造や機能の維持を行っています。この2種類の細胞は神経幹細胞という脳内の未分化な万能細胞からそれぞれ生み出されます。胎児期に脳が作られる段階で、神経幹細胞は最初神経細胞だけを作り（神経新生）、その後グリア細胞だけを作る（グリア新生）ことが知られていますが、どのようなメカニズムで神経幹細胞が産生する細胞種を大きく切り変えるのか長年の謎でした。京都大学大学院医学研究科 武内章英 准教授、萩原正敏 同教授らの研究グループは、九州大学医学部、名古屋大学医学部との共同研究で、神経幹細胞の運命を制御する分子としてRNA結合タンパク質「Qk (quaking)」を発見し、その制御メカニズムを明らかにしました。神経幹細胞の運命を決めるメカニズムの解明は、脳の形成機構の理解を大きく進め、iPS細胞等から脳の細胞を人為的に誘導することに応用できる成果です。さらに、Qkの遺伝子変異は悪性の脳腫瘍である神経膠芽腫や精神疾患の統合失調症などに多く認められており、これらが神経幹細胞の分化異常により起こる可能性が示唆されることから、原因不明の疾患の解明と治療方法の開発につながる成果です。本研究は、日本時間の2020年9月25日に米国の国際学術誌「Stem Cell Reports」に掲載されました。



1. 背景

複雑なヒトの脳がいったいどのように形成されるかを明らかにすることは、現代の脳科学の大きな命題です。特に胎児の脳の形成過程を理解することで、脳の異常がどのように起こるのか、さらにそれをどう治療すればよいのかが分かると同時に、人工的に脳の一部を作り補完したりする可能性を提示できる大きな挑戦です。胎児期に脳内で神経細胞が産生される神経新生の分子機構は比較的よく解明されている一方で、もう一方の神経幹細胞からグリア細胞が産生されるメカニズムは、重要な制御因子がなかなか発見されない状況でした。そのため、長年次のような大きな謎が存在していました：

- 1) グリア細胞はアストロサイト、オリゴデンドロサイトという2種類の細胞からなるが、神経幹細胞が直接この2つをそれぞれ産生するのか、または神経前駆細胞のようなグリア前駆細胞を最初に作り、そこから更に分化するのか？
- 2) グリア前駆細胞が存在する場合、特異的に識別する分子は何なのか？
- 3) 神経幹細胞が神経細胞とグリア細胞を作り分けるメカニズムはどのようなものか？

2. 研究手法・成果

本研究では、RNA 制御因子（RNA 結合タンパク質）が脳の細胞の分化や機能に重要であることに着目し、1436 個の RNA 結合タンパク質からマウスの胎児期の脳で神経幹細胞に特異的に発現するものを探索し、「Qk(qualing)」という分子を同定しました。Qk の機能を調べるために Qk を欠損させた遺伝子改変マウスを作成しその機能を調べたところ、Qk がなくなると神経細胞の産生には全く異常がない一方、グリア細胞の数が大きく減少し脳の形成に異常を起こすことが分かりました。さらに、Qk のグリア新生における分子機能を詳細に調べるため Qk 欠損時の遺伝子発現の異常について RNA-Seq (RNA シーケンシング) という手法を用いて全ゲノムレベルの網羅的解析を行い、さらに Qk による標的 RNA 制御の分子メカニズムの解析を行いました。

本研究の成果をまとめると次の通りになります。

- 神経幹細胞からグリア細胞を誘導するために必須の RNA 結合タンパク質「Qk(qualing)」を発見した。
- Qk が欠損することで、脳内の2つのグリア細胞（アストロサイト、オリゴデンドロサイト）の産生が優位に減少した。すなわち、グリア細胞産生の重要な因子を同定した。
- Qk はグリア細胞の産生・分化に必要な遺伝子群を包括的に制御してその発現を上げるのに必要であることを明らかにした。また、Qk が欠損することで、グリア前駆細胞に分化するはずの神経幹細胞が神経前駆細胞に分化してしまう異常を見出した。すなわち、神経幹細胞の神経新生とグリア新生の切り替えのメカニズムを発見した。
- これまで神経幹細胞から2つのグリア細胞ができる系譜が明らかでなかったが、神経幹細胞からグリアの前駆細胞が最初に作られ、その細胞からさらにアストロサイト、オリゴデンドロサイトの2つを産生することを見出し、さらに Qk はグリアの前駆細胞を同定できるマーカーであることを示した。

3. 波及効果、今後の予定

当研究グループは、神経幹細胞分化の制御メカニズムの全容解明に向けて、今後さらに積極的に研究を展開していきます。

この研究は、次のような神経科学・基礎医学・臨床にわたるさまざまな波及効果が期待できます。

- これまで未解明だった神経幹細胞からグリア細胞の分化制御機構を発見し、さらにグリア細胞分化の細胞系譜とそのマーカーを明らかにしたことで、神経幹細胞分化制御の解明に大きく進める発見ができた。
- この知見は、iPS細胞のような万能細胞から神経系や脳の細胞を人為的に誘導することに応用が可能なため、神経・精神疾患の診断・治療薬開発・さらに治療に貢献できる。
- Qkは悪性の脳腫瘍である神経膠芽腫や精神疾患である統合失調症などでその遺伝子の異常が認められていることから、これらの疾患の分子病態の解明や治療法開発につながると思われる。

当研究グループは、RNAの制御に着目して神経発生や脳形成の謎の解明に挑戦し、さらに原因不明の神経難病や精神疾患の病態の理解や治療を目指すRNA Neurobiology (RNA神経生物学)をいう新しい研究を展開しており、今回の成果はこの研究プロジェクトの1つとして花開いたものです。今後一連の研究をさらに進めることで、脳科学・医学研究に貢献していきたいと思っています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

- 日本学術振興会 (JSPS)・文部科学省 科学研究費補助金科学研究 費基盤研究 (A)、基盤研究 (C)
- 文部科学省 革新的細胞解析研究プログラム「セルイノベーション」
- 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST)「[エピゲノム] エピゲノム研究に基づく
- 診断・治療へ向けた新技術の創出」
- 厚生労働省厚生労働科学研究費
- 日本医療研究開発機構(AMED)
- 藤原記念財団

<用語解説>

RNA 結合タンパク質：遺伝暗号伝達物質(メッセンジャーRNA)に結合し、遺伝暗号の読み出しからタンパク質合成までのプロセスを幅広く制御する因子。この因子の異常が神経疾患や精神疾患を引き起こすことが明らかになりつつあり、近年注目されている。

RNA-Seq：次世代高速シーケンサーを用いて、細胞の遺伝暗号の読み出しやその制御の状態を全遺伝暗号を対象に網羅的に読み解く解析方法。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Identification of Qk as a Glial Precursor Cell Marker that Governs the Fate Specification of Neural Stem Cells to a Glial Cell Lineage

著者:Akihide Takeuchi, Yuji Takahashi, Kei Iida, Motoyasu Hosokawa, Koichiro Irie, Mikako Ito, J.B. Brown, Kinji Ohno, Kinichi Nakashima & Masatoshi Hagiwara

掲載誌: Stem Cell Reports DOI: 10.1016/j.stemcr.2020.08.010

< 参考图 >

