



『光る魚を使って脳サイズを制御する新たな分子経路を発見』

概要

九州大学生体防御医学研究所の石谷太（いしたに とおる）准教授らは、光る魚を使って「脳のサイズを制御する分子経路」を新たに発見しました。この研究成果は、2月28日付（英国時間）発行の欧州分子生物学機構誌 EMBO Journal オンライン版に掲載されました。

背景

生物の脳は、そのもととなる神経幹細胞・神経前駆細胞が適切に増殖することにより、正しいサイズで形成されます。これまでに、Wnt（ウィント）と呼ばれる細胞外タンパク質が脳の形成過程において神経幹細胞・神経前駆細胞の増殖を促進することが明らかになっています。Wnt は“Wnt シグナル経路”（図1）と呼ばれる分子経路を介して細胞外から細胞核内の遺伝子に「細胞増殖を促す指令」を伝達します。しかしながら、Wnt シグナル経路において指令の伝達を担う“役者”の全貌は未だに明らかになっていません。現在までに、Wnt 受容体、Dvl、βカテニン、LEF1 といったタンパク質群が指令伝達において中心的な役割を担っていることが分かっています。細胞が Wnt を受容すると、細胞中の Dvl が活性化し、活性化した Dvl は βカテニンと LEF1 の複合体形成を促します。そして、βカテニン-LEF1 複合体は細胞増殖を促す指令を遺伝子に直接伝えます（図1）。

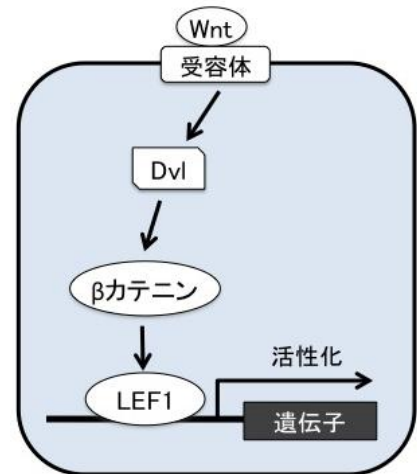


図1 一般的なWntシグナル経路

石谷准教授らは13年前にLEF1をリン酸化（リン酸を付与）する酵素としてNemo-like kinase（略してNLK）を発見しました（Nature, 1999年）。しかしながら、NLKによるLEF1のリン酸化が生体内におけるWntシグナル経路にどのような影響を及ぼすのかについては不明でした。NLKは形成過程の脳に多く存在しており、このことから脳の形成過程におけるWntシグナル経路による神経幹細胞・神経前駆細胞の増殖制御に関わる可能性が期待されていました。現在までに、NLK遺伝子を破壊したマウスなどが作成されていますが、マウスの脳の形成過程をWntシグナル経路の活動と関連づけて解析するのが困難であったため、脳形成におけるNLKとWntシグナル経路の関係は未解明のままでした。

内容

九州大学の石谷准教授らは、脳形成過程とWntシグナル経路の活動とNLKの機能の三者を関連づけて解析するために、小型魚類ゼブラフィッシュを使用しました。ゼブラフィッシュは体外で成長し、受精卵から稚魚に至るまで体が透明なため、生きたまま脳の形成過程を観察することができます。本研究では特に、“Wntシグナル経路（活性化したLEF1）による遺伝子への指令伝達”を“蛍光タンパク質GFPの緑色蛍光”に変換するシステムを組み込んだWntシグナル可視化ゼブラフィッシュを用いました。図2の中央の写真に示すように、この可視化ゼブラフィッシュは、形成過程の中脳において緑色蛍光を発します。このことは、Wntシグナル経路が形成過程の中脳において活動していることを示しています。石谷准教授らは、NLKの機能を阻害すると、この中脳における緑色蛍光が弱くなることを発見しました（図2、中央の写真）。このことは、中脳におけるWntシグナル経路の活動にNLKが必要であることが分かりました。また、NLKを機能阻害するとWntシグナル経路の活動低下により中脳の神経前駆細胞の増殖が低下し、その結果として中脳から形成される視蓋とよばれる脳組織が小さくなってしまふこと（図2、右端の写真。視蓋を点線で囲んだ）が分かりました。さらに、NLKによってリン酸化される分子であるLEF1を機能阻害してもNLKと同様の異常が中脳領域において引き起こされることや、NLKを機能阻害したゼブラフィッシュではLEF1のリン酸化が消失すること（図2）、NLK機能阻害ゼブラフィッシュに擬似的にリン酸化状態にした変異型LEF1を導入すると、視蓋が縮小する異常が回復すること

も発見しました。これらの結果から、NLKが中脳においてLEF1をリン酸化することによりWntシグナル経路の活動を促進し、これにより神経前駆細胞の増殖を促して、正常なサイズの中脳視蓋の形成に貢献することが分かりました（図2）。

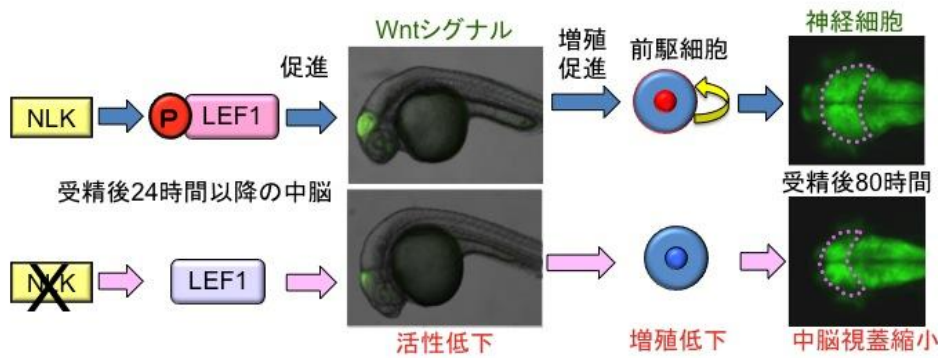


図2 NLKは中脳におけるWntシグナルを促進し、中脳視蓋形成に貢献する

続いて、石谷准教授らは、哺乳類由来の細胞株を用いた解析を行い、ゼブラフィッシュだけでなく、哺乳類の神経前駆細胞においてもNLKがWntシグナル経路の指令伝達に必須であることを発見しました。では、Wntシグナル経路においてNLKはどのように指令伝達に関わるのでしょうか？ゼブラフィッシュと哺乳類細胞株を用いた詳細な解析の結果、神経前駆細胞におけるWntシグナル経路は以下の機序で遺伝子に指令を伝達することが分かりました。まず、Wntを受容していない神経前駆細胞では、HDAC1と呼ばれるタンパク質がLEF1と強固に結合し、LEF1の働きを強く抑制しています（図3左）。一方、神経前駆細胞がWntを受容すると、活性化したDvlが“βカテンンとLEF1の結合”と“NLKによるLEF1のリン酸化”の双方を促します。LEF1のリン酸化の結果としてHDAC1がLEF1から分離され、βカテンン-LEF1複合体が活性化し、遺伝子に指令を伝達します。このように、本研究により、神経前駆細胞の増殖を促進して脳のサイズを制御する新しい分子経路“NLK依存的Wntシグナル経路”が明らかになりました。

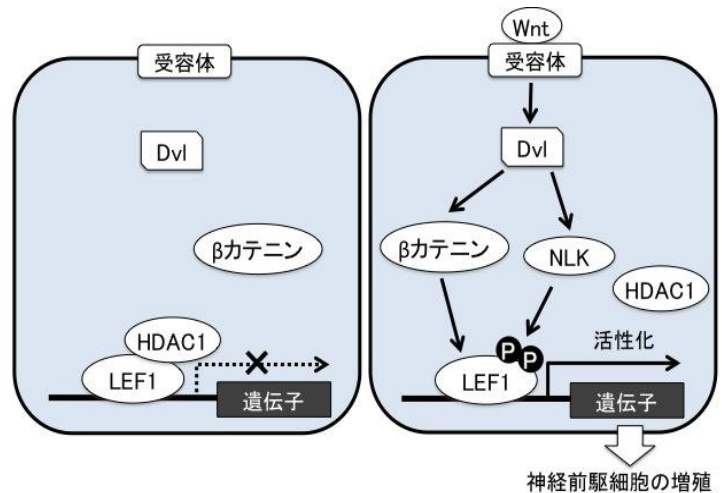


図3 神経前駆細胞におけるNLKに依存したWntシグナル経路

■ 今後の展開

Wntは脳だけでなく肺や腎臓、肝臓など様々な臓器のサイズを制御しています。また、Wntシグナル経路の過剰な活動は大腸がん、肝臓がん、脳腫瘍などの発症の一因となっています。興味深いことに、「試験管内で肝臓がん細胞におけるNLKの機能を阻害するとがん細胞の増殖力が低下する」という、「がん」、「Wntシグナル」、「NLK」の三者の関係を示唆する報告もあります。今後は、脳以外の臓器の形成とがん発症にも注目して解析を行っていくことが重要と考えられます。また、「将来的にNLKによるLEF1リン酸化を操る薬」などの開発が進めば、ヒト体内から取り出した神経前駆細胞あるいは神経幹細胞を増やせる可能性があり、脳組織の障害や神経変性疾患に対して、幹細胞を使う新たな治療法に道を開く可能性があります。

最後に、「本研究ではゼブラフィッシュをモデル動物に使用することにより、マウスでは成し得ない“より深い生命現象の理解”を達成することができたこと」を申し添えさせて頂きたいと思ひます。

【お問い合わせ】

九州大学 生体防御医学研究所 細胞統御システム分野
准教授 石谷 太 (いしたに とおる)

mail: tish@bioreg.kyushu-u.ac.jp

Tel : 092-642-6789 (内線6789)

Fax : 092-642-6790