

『神経細胞を生み出すスイッチを発見』

概 要

九州大学高等研究院の石谷太（いしたに とおる）特別准教授（生体防御医学研究所）と名古屋大学高等研究院の伊藤素行特任准教授を中心とした、九州大学、名古屋大学、千葉大学の研究グループは、「神経細胞を生み出すスイッチ」を発見しました。この研究成果は、1月31日付（英国時間）発行のNature Cell Biology 誌オンライン版に掲載されます。

■背 景

私たちの脳や脊髄といった“機能的な神経系”をつくりあげるためには、正しい種類の「神経細胞」を正しい数だけ作る必要があります。私たちの体内では、「神経細胞と神経前駆細胞（神経幹細胞）」が絶妙なバランスで存在することにより、これを達成しています。神経前駆細胞は神経細胞になる能力をもっている細胞であり、神経細胞とは違って増殖能力を持っています（神経細胞自身は増殖しません）。このため、神経前駆細胞が神経細胞になるタイミングが早すぎると、神経前駆細胞のプールが枯渇して最終的にできる神経細胞が減ってしまいますし、逆に、神経前駆細胞が長期間神経細胞になるのを“我慢”すると、最終的に多くの神経細胞を作ることができます。神経前駆細胞が適切な期間だけ“我慢”して増殖を続け、適切なタイミングで神経細胞へと変わることが“機能的な神経系”をつくりあげるための必須条件です。

これまでに、「神経前駆細胞が神経細胞にならないように“我慢”させる分子機構」については、多くのことがわかっています。神経前駆細胞は、細胞の膜表面の蛋白質を介して近隣の神経前駆細胞と接触し合っています。この接触により、Notch（ノッチ）と呼ばれる蛋白質が活動を開始し、細胞内の“核”と呼ばれる領域に存在する遺伝子群に「神経細胞に分化しないようにしようね」という指令を送ります。これにより、「神経前駆細胞の我慢」が達成されています。しかしながら、“我慢”しっぱなしでは、いつまでもたっても前駆細胞は前駆細胞のまま、神経細胞になることはできません。「我慢をやめさせるシステム」が必要です。しかしながら、こちらに関しては十分に解明されていませんでした。

■内 容

九州大学の石谷特別准教授は、名古屋大学在籍時の90年代後半より、Nemo-like kinase (NLK) と呼ばれる蛋白質に“リン酸”という化合物をくっつける酵素に注目して研究を行ってきていました。石谷特別准教授は「NLK がリン酸をくっつける蛋白質を片っ端から見つけ出す方法」を開発し、これに取り組みました。その結果、石谷特別准教授らは、NLK が Notch にリン酸をくっつけることを発見しました。これをきっかけに、石谷特別准教授らは名古屋大学、千葉大学のグループとともに「Notch へのリン酸の付与が与える影響」について検討を開始しました。検討の結果、リン酸を付与された Notch は遺伝子に指令を送れなくなることが明らかになりました。さらに、実験動物ゼブラフィッシュにおいて NLK の働きを抑えたところ、Notch による指令が増強され、神経前駆細胞が神経細胞になりにくくなりました。また逆に、NLK の働きを過剰にすると、Notch からの指令が弱くなり、神経前駆細胞が神経細胞になりやすくなりました。これらの結果から、「NLK によるリン酸の付与」が「神経前駆細胞が神経細胞にならないように我慢するのをやめさせること」、即ち、「神経細胞を生み出すスイッチとして働いていること」が明らかになりました。

■今後の展開

今回明らかにした「Notch の働きを調節する仕組み」は、人間でも共通に存在すると考えられます。この成果をもとに、NLK の働きを操る薬などの開発が進めば、神経前駆細胞と神経細胞のバランスを人

為的に調節し、神経細胞の数を自在に調節する技術につながると考えられます。この技術を将来的に人間に応用することができれば、脳梗塞、外傷性障害、神経変性障害など神経機能の低下によって起こる病気の治療にも貢献できると期待されます。

また、Notch は神経細胞だけでなく、血管や血液、筋肉、皮膚、膵臓など複数の組織の形成においても大切な機能を果たしており、NLK が様々な組織の形成に貢献している可能性が期待されます。さらに、Notch の異常な活性化が白血病発症や種々のガンの悪性化に深く関わっていることがよく知られています。このようなことから、NLK の働きの人為的制御がこれらの複数の組織の人為的再生だけでなく、疾病の治療に貢献する可能性も期待できます。

【お問い合わせ】

<研究内容に関すること>

九州大学高等研究院（生体防御医学研究所 細胞統御システム分野）

特別准教授

石谷 太（いしたに とおる）

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

Tel: 092-642-6789（内線6789）

Fax: 092-642-6790

<報道に関すること>

九州大学広報室 福島

e-mail: koho@jimukyushu-u.ac.jp

Tel: 092-642-2106

Fax: 092-642-2113