

## 脳の地図はどうやって作られるか？ —大脳皮質と基底核を作り分ける初めのメカニズム—

### 1. 発表者：

衛藤 光（東京大学大学院薬学系研究科 博士課程 3年）  
岸 雄介（東京大学大学院薬学系研究科 講師）  
後藤 由季子（東京大学大学院薬学系研究科 教授／東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構（WPI-IRCN）主任研究者）

### 2. 発表のポイント：

- ◆大脳が形成されるときに、大脳皮質などを産み出す背側神経幹細胞と、大脳基底核などを産み出す腹側神経幹細胞が分化する初期のメカニズムを明らかにしました。
- ◆脳形成の地図を作るためにはモルフォゲンという位置を知らせる分子が重要です。正しい場所のみモルフォゲンが発現するように、ポリコム群タンパク質が働いていることを見出しました。
- ◆近年、脳発生の異常が種々の発達障害・精神疾患に結びつくことがわかってきています。脳の地図が正しく形成される機構を知ることはこれらの障害を理解するために重要です。

### 3. 発表概要：

脳が発生する際には、それぞれの部位に存在する神経幹細胞（注1）が異なる種類のニューロンやグリア細胞を生むことで部位特有の機能の獲得に貢献します。例えばニューロンには大きく分類して興奮性ニューロンと抑制性ニューロンが存在しますが、大脳においてこれらは発生期に背側と腹側の神経幹細胞からそれぞれ産み出されます。この脳の場所（背腹軸という位置の情報）に従った神経幹細胞の形成においては、大脳の最も背側の領域から分泌されるモルフォゲン（注2）の BMP と Wnt が神経幹細胞を「背側化」し、最も腹側の領域から分泌される Shh が「腹側化」に貢献することがわかっていました。しかし、どのようにして特定の場所の神経幹細胞からのみ BMP、Wnt、Shh が発現するのかは不明でした。

今回、東京大学大学院薬学系研究科博士課程3年の衛藤光大学院生、岸雄介講師、後藤由季子教授らの研究グループは、ポリコム群タンパク質複合体（以下、PcG；注3）に注目してそのメカニズムの一端を明らかにしました。まず、PcGの機能を欠損したマウスを作成すると、腹側の神経幹細胞が背側化することを見出しました。そしてPcGの働きを詳細に解析すると、本来発現すべきでない領域において BMP や Wnt 遺伝子の発現を PcG が抑制して、モルフォゲンの発現領域を制限していることが示されました。この成果は、興奮性・抑制性ニューロンのバランスが崩れて発症する自閉症などの精神発達障害の発生メカニズムの解明などにつながることで期待されます。

本研究成果は、日本時間11月11日（水）付で米国科学誌 *Nature Communications* に掲載されました。

### 4. 発表内容：

#### ① 研究の背景・先行研究における問題点

大脳の背側に位置する大脳皮質と腹側に位置する大脳基底核は、認知機能や運動調節などを連携しながら制御する重要な部位です。脳が発生する際には、背腹軸に沿ってそれぞれの部位

に存在する神経幹細胞が異なる種類のニューロンやグリア細胞を生むことで部位特有の機能の獲得に貢献します。例えばニューロンには大きく分類して興奮性ニューロンと抑制性ニューロンが存在しますが、大脳においてこれらは発生期に背側と腹側の神経幹細胞からそれぞれ産み出されます。この脳の場所（背腹軸という位置の情報）に従った神経幹細胞の形成においては、大脳の最も背側の領域（背側正中線）から分泌されるモルフォゲンの **BMP** と **Wnt** が神経幹細胞を「背側化」し、一方最も腹側の領域から分泌される **Shh** が「腹側化」に貢献することがわかっていました。しかし、どのようにして特定の場所の神経幹細胞からのみ **BMP**、**Wnt**、**Shh** が発現するのかは不明でした。

## ② 研究内容

今回、東京大学大学院薬学系研究科博士課程 3 年の衛藤光大学院生、岸雄介講師、後藤由季子教授らの研究グループは、様々な組織の発生や幹細胞の制御に重要なエピジェネティック因子であるポリコーム群タンパク質に注目して解析を進めました。まず、**PcG** の必須構成因子である **Ring1** タンパク質を神経系で欠損したマウスを作成して、胎生早期大脳における背側・腹側神経幹細胞の分化を解析しました。すると興味深いことに、腹側領域に存在する神経幹細胞において、背側の神経幹細胞の運命決定に関わる因子 (**Pax6**) を発現するようになった一方、腹側の神経幹細胞の運命決定に関わる因子 (**Nkx2.1** や **Gsx2**) の発現が減少することがわかりました。このとき、大脳腹側領域では興奮性ニューロンのマスター制御因子である **Neurog1** の発現が増加し、抑制性ニューロンのマスター制御因子である **Ascl1** の発現が低下していました。つまり、腹側神経幹細胞の分化運命が背側化したことが示唆されました。これらの結果から、**PcG** は腹側に位置する神経幹細胞が腹側の性質を獲得するのに重要な役割を果たすことがわかりました。

では、**PcG** はいかなるメカニズムを介して神経幹細胞の運命を制御しているのでしょうか？**PcG** はヒストン **H3** のリジン **27** にトリメチル化 (**H3K27me3**) などによって遺伝子発現を抑制することが知られています。そこで **PcG** による遺伝子発現への影響を調べるために、**Ring1** 欠損細胞を用いて網羅的遺伝子発現解析を実施したところ、興味深いことに腹側神経幹細胞において **BMP** や **Wnt** の遺伝子の発現が増加していることがわかりました。重要なことに、**H3K27me3** や **Ring1B** のゲノム上の局在を調べたところ、背側正中線以外の領域で **BMP** や **Wnt** の遺伝子座に集積していることがわかりました。さらに **BMP** や **Wnt** が腹側神経幹細胞で異常に活性化すると、腹側モルフォゲン **Shh** の発現が抑制されてしまうことも明らかになりました (図)。これらの結果から、**PcG** は **BMP** や **Wnt** の背側正中線以外の領域での発現を抑制することで、腹側神経幹細胞の適切な分化を促していることがわかりました。

## ③ 社会的意義・今後の予定など

本研究は、大脳皮質と大脳基底核という非常に重要な脳部位を決定する初めのステップを分子的に明らかにした点で大きな意義があります。また背側と腹側の大脳神経幹細胞からそれぞれ生み出される興奮性と抑制性ニューロンの正しいバランスは脳機能に重要であり、本研究はそのバランスが崩れて発症する精神発達障害の理解につながることを期待されます。

幹細胞が体を作り上げる過程において、特定の細胞種に分化すると、その他の細胞種分化に関わる遺伝子群は抑制されます。本研究は、そのような幹細胞の運命決定において **PcG** が背腹軸に携わるモルフォゲンという重要な因子を「領域特異的に」抑制することを初めて示したものです。今後 **PcG** がいかにしてこのような時間と場所に依存した遺伝子抑制を行っているのかを示すことで幹細胞の運命制御の基本原理の解明に近づけると考えられます。

#### <本研究の主な助成事業>

科学研究費補助金 (JP20J14522, JP16H06481, JP16H06479, JP19H05253, JP20H03179, JP20H05383, JP16H06279)、日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」研究開発領域における研究開発課題「胎児における神経幹細胞の制御はいかにして生後脳の発達と自閉症様行動に影響するか」(研究開発代表者: 後藤由季子)、同 (PRIME) 「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発領域における研究開発課題「エンハンサーの包括的同定による生体内ニューロンの発生・老化機構の解明」(研究開発代表者: 岸雄介)

#### 5. 発表雑誌:

雑誌名: *Nature Communications* (11月11日オンライン版)

論文タイトル: The Polycomb group protein Ring1 regulates dorsoventral patterning of the mouse telencephalon

著者: Hikaru Eto, Yusuke Kishi\*, Nayuta Yakushiji-Kaminatsui, Hiroki Sugishita, Shun Utsunomiya, Haruhiko Koseki & Yukiko Gotoh\*

DOI 番号: 10.1038/s41467-020-19556-5

#### 6. 問い合わせ先:

(研究に関すること)

東京大学大学院薬学系研究科

教授 後藤 由季子 (ごとう ゆきこ)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel: 03-5841-4870

E-mail: ygotoh@mol.f.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科

講師 岸 雄介 (きし ゆうすけ)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel: 03-5841-4870

E-mail: ykisi@mol.f.u-tokyo.ac.jp

(事業に関すること)

日本医療研究開発機構 (AMED)

シーズ開発・研究基盤事業部 革新的先端研究開発課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 21 階

Tel: 03-6870-2224

E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp

#### 7. 用語解説:

注 1: 神経幹細胞

中枢神経系を構成するニューロンやアストロサイト、オリゴデンドロサイトなど主にニューロンの働きを助けるグリア細胞を産み出す幹細胞です。脳の部位によって異なる種類のニューロンやグリア細胞を産み出すことが知られています。

注2：モルフォゲン

様々な組織の発生において位置情報を与える分泌性因子の総称であり、BMP、Wnt、Shhなどが含まれます。分泌源となる組織から濃度勾配が形成され、その強度（すなわち「位置」）に応じて細胞内のシグナル経路が活性化されることが知られています。

注3：ポリコム群タンパク質複合体（PcG）

ヒストン修飾などのエピジェネティックな制御を通じて遺伝子の転写を主に抑制する転写因子複合体です。様々な組織の発生で重要な役割を果たすことが知られており、神経幹細胞でも分化能や増殖などを制御することが知られています。

8. 添付資料：

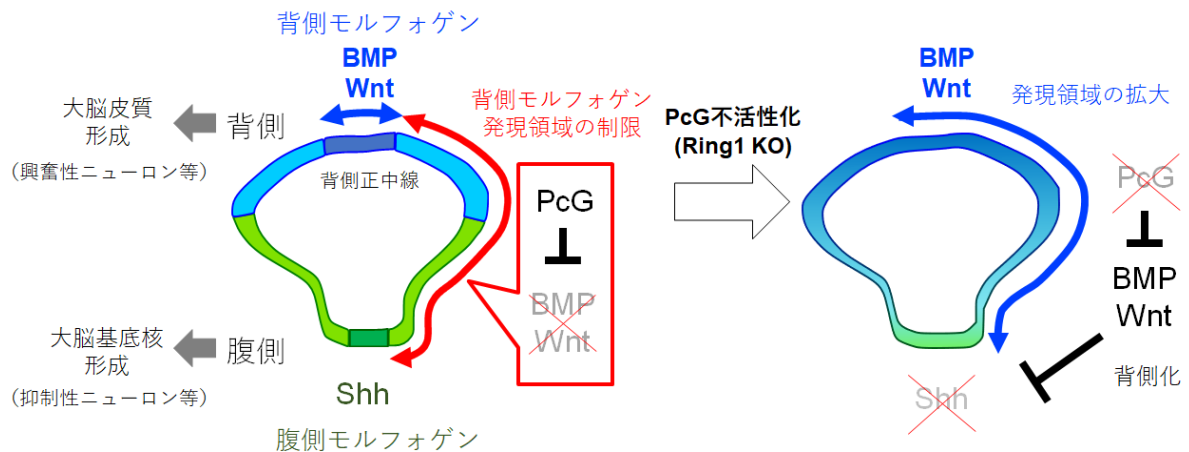


図 本研究のモデル図