

平成30年9月21日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学
公立大学法人 兵庫県立大学
甲南大学
沖縄科学技術大学院大学

情動や運動機能などに重要なドーパミン神経が作られる仕組みを解明 ～ドーパミン神経を作り出す遺伝子カクテルの発見～

研究成果のポイント

1. ヒトに最も近い無脊椎動物であるホヤにおいて、ドーパミン神経^{※1}が作られる仕組みを明らかにしました。
2. *Ptf1a*と *Meis* を導入することにより、ホヤの脳にある全ての細胞がドーパミン神経に変換されたことから、ドーパミン神経は、*Ptf1a*と *Meis* という2つの遺伝子のカクテルによって作られることが分かりました。
3. 将来、ドーパミン神経の再生医療への応用につながりうる重要な発見です。

国立大学法人筑波大学生命環境系 堀江健生助教、笹倉靖徳教授の研究グループは、プリンストン大学、兵庫県立大学、甲南大学、沖縄科学技術大学院大学との共同研究により、ドーパミン神経の形成を選択的に誘導する遺伝子カクテルの同定に成功しました。

ドーパミン神経は、喜びや快楽を介する報酬行動や、恋愛や恐怖、不安といった情動行動のコントロールなど様々な役割をすることが知られており、ヒトの活動にとってきわめて重要な神経の一つです。脊椎動物の脳には複数種類のドーパミン神経が存在しており、中脳、視床下部^{※2}、嗅球などに分布していることが知られています。しかし、ドーパミン神経が作られるメカニズムには未だ不明な点が多く残されています。

本研究では、ヒトに最も近い無脊椎動物であるホヤをモデルとして、ドーパミン神経が作られる仕組みについて、単一細胞トランスクリプトーム、遺伝子機能阻害などの手法を用いて徹底的な解析を行いました。その結果、ホヤのドーパミン神経の分化には *Ptf1a*、*Meis* という2つの遺伝子が必須の役割をしていることを明らかにしました。さらに、*Ptf1a*と *Meis* の遺伝子カクテルの導入により、ホヤの脳にある全ての細胞をドーパミン神経へと変換することに成功しました。また、ホヤのドーパミン神経は我々の視床下部とよばれる脳の領域にあるドーパミン神経と類似していることも、本解析から分かりました。

本研究の成果は、2018年9月18日付けで米国科学誌「Genes and Development」で先行オンライン公開されました。

* 本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金、科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業さきがけ、東レ科学技術研究助成、筑波大学戦略イニシアティブ推進機構プレ戦略イニシアティブ研究プロジェクト提案型の支援により実施されました。

研究の背景

ドーパミン神経は、喜びや快楽を介する報酬行動や恐怖や不安、恋愛といった情動行動のコントロール、運動機能の調節など様々な役割をしており、ヒトが生命活動を行う上できわめて重要な神経の一つです。我々の脳には複数種類のドーパミン神経が存在しており、中脳、視床下部、嗅球など脳内のいくつかの領域に分布していることが知られています。特に中脳の黒質領域に存在するドーパミン神経の数が減少するとパーキンソン病^{注3}が引き起こされることが知られており、ドーパミン神経は生物学的にも、医学的にも非常に重要な研究対象です。中脳のドーパミン神経の機能やその分化メカニズムに関する研究は、パーキンソン病の治療への応用のために精力的に進められており、実際にiPS細胞から中脳ドーパミン神経を誘導し、パーキンソン病の治療に応用することが試みられています。その一方で、視床下部など中脳以外の領域にあるドーパミン神経の分化メカニズムなど、この神経細胞が作られる仕組みには未だ不明な点が多く残されています。本研究グループはヒトに最も近い無脊椎動物であるホヤを用いてこの問題に取り組みました。

ホヤはヒトと同じ脊索動物というグループに属している動物です。ホヤの幼生はオタマジャクシ型の形態をしており、背側に神経管が位置するなど、我々脊椎動物と同じ基本設計を有しています。ホヤ幼生の脳・神経系を構成する細胞数は350個程度、神経細胞に限定すれば約200個と非常に少数の細胞から構成されています。このように単純でありながら脊椎動物との共通性を備えているホヤ幼生の脳・神経系は、複雑な脊椎動物の脳の発生を理解するうえで良いモデルとなります。本研究グループはホヤに存在する全ての神経細胞の形成メカニズムを明らかにすることを目標として研究を行っており、その研究の一環としてドーパミン神経が作られる仕組みについて、様々な手法を用いて徹底的に解析を行いました。

研究内容と成果

これまでの研究から、ホヤ幼生の脳の一部にもドーパミン神経が分布することが知られていました(参考図1)。この領域では脊椎動物の視床下部の形成に重要な遺伝子が発現することから、視床下部との類似性が指摘されていました。しかしながら、ホヤのドーパミン神経の発生メカニズムは不明でした。

本研究グループはまず単一細胞トランスクリプトーム^{注4}という最新の手法を用いて、体を構成する全ての細胞一つひとつの遺伝子発現を網羅的に明らかにする実験を行いました。その結果、ドーパミン神経で特異的に発現する遺伝子群を一挙に同定することに成功しました。そして、ホヤのドーパミン神経には脊椎動物の視床下部と同様にホルモンや神経ペプチドが多く発現しており、発生遺伝子の発現だけでなく機能的にも脊椎動物の視床下部との類似性を備えていることを明らかにしました。

さらに、ドーパミン神経で特異的に働く発生制御遺伝子に注目して解析を行ったところ、ドーパミン神経で特異的に発現する転写因子^{注5}として*Ptf1a*を同定しました(参考図2)。*Ptf1a*の機能を阻害したところ、ホヤの幼生からドーパミン神経が完全に失われました(参考図3B)。この結果から、*Ptf1a*がドーパミン神経の形成に必須の役割をしていることが明らかになりました。

次に、*Ptf1a*を脳で過剰に発現させたところ、脳の多くの細胞をドーパミン神経に変換することに成功しましたが、いくつかの細胞はドーパミン神経に変換されませんでした(参考図3C)。*Ptf1a*を脳で過剰に発現させた個体において、さらに解析を行い、細胞運命がドーパミン神経に変換した細胞と変換しなかった細胞について遺伝子発現を比較したところ、ドーパミン神経になった細胞にだけ、*Meis*という転写因子が強く発現していることが分かりました。

次に、*Ptf1a*と*Meis*の遺伝子カクテルを脳に発現させたところ、脳の全ての細胞がドーパミン神経に変換しました(参考図4)。これらの結果から、ホヤのドーパミン神経は*Ptf1a*と*Meis*という2つの遺伝子が共同で働くことによって作られることを明らかにしました。ホヤのドーパミン神経は我々脊椎動物の視床下部と似ていることから、脊椎動物の視床下部のドーパミン神経も同じメカニズムを使用している可能性が高いと考えられます。視床下部は体の成長や性成熟などにおいて極めて重要な機能を持つ脳領域であり、私たちの成果を基にした今後の解析が待たれます。

今後の展開

今回の研究は、ホヤを用いて、ドーパミン神経の分化を誘導する遺伝子カクテルを同定した研究です。今後はドーパミン神経だけでなくホヤに存在する全ての神経の発生メカニズムを解明したいと考えています。さらに、ホヤや様々な動物の研究を通して、神経細胞が作られる仕組みの共通原理を明らかにしたいと考えています。

参考図

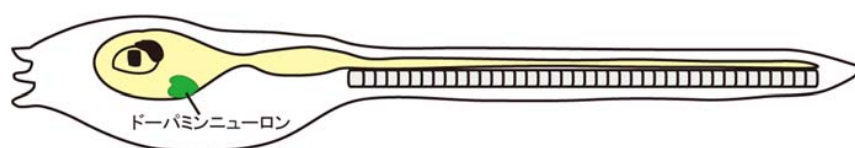


図 1. ホヤ幼生の模式図とドーパミン神経の分布

ホヤの幼生はオタマジャクシ型の形態をしており、背側に神経管が位置するなど脊椎動物と多くの共通点を備えている。神経管は黄色で示されており、前方部の膨らみが脳にあたる。緑色の部分がドーパミン神経で、脳の腹側に位置している。

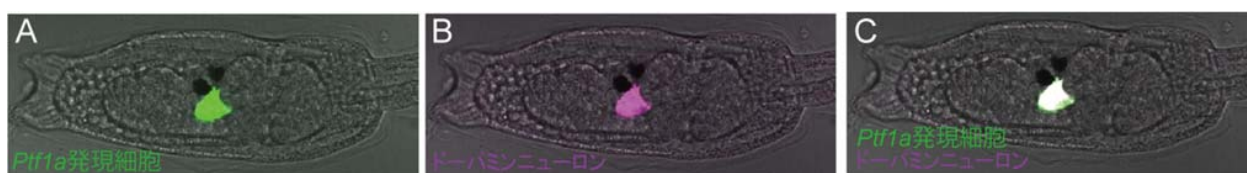


図 2. *Ptf1a* はドーパミン神経で発現している

A: *Ptf1a* 発現細胞 (緑色)、B: ドーパミン神経 (赤紫色)、C: A と B の重ね合わせ。 *Ptf1a* はドーパミン神経で特異的に発現している。

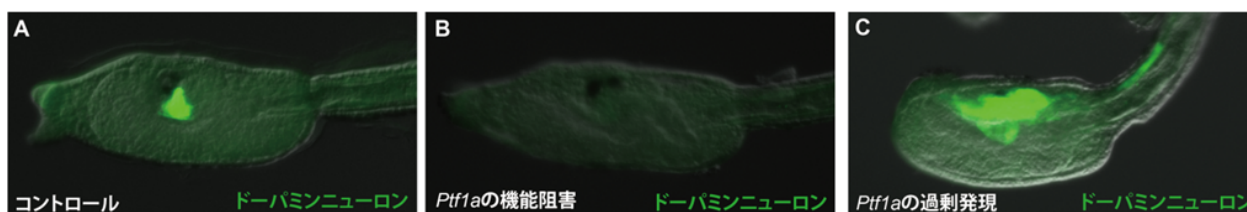


図 3. *Ptf1a* はドーパミン神経の分化に必須の役割をしている

A: コントロール、B: *Ptf1a* の機能を阻害した幼生、C: *Ptf1a* を過剰発現した幼生。緑色はドーパミン神経を示している。

Ptf1a の機能を阻害するとドーパミン神経が完全に失われる (図 3A と図 3B を比較)

Ptf1a を中枢神経系全体で過剰発現するとドーパミン神経が多く分化する (図 3A と図 3C を比較)

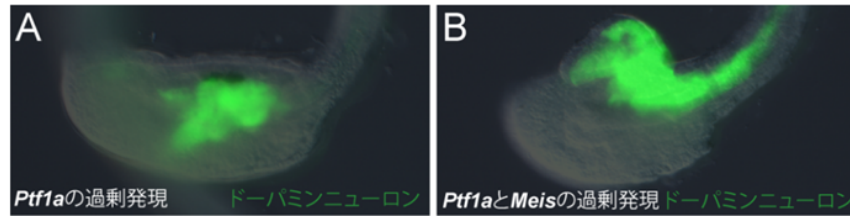


図4. *Ptfla*と*Meis*の遺伝子カクテルの導入により、脳の全ての細胞がドーパミン神経へと変換した
A:*Ptfla*のみを過剰発現した幼生。B: *Ptfla*と*Meis*の遺伝子カクテルを導入した幼生。緑色はドーパミン神経を示している。遺伝子カクテルの導入により脳の全ての細胞がドーパミン神経へと変換した
(図3B)

用語解説

注1) ドーパミン神経 : 神経伝達物質であるドーパミンを分泌する神経細胞。

注2) 視床下部 : ホルモンや神経ペプチドを放出し、体の成長や性成熟、代謝制御などを行っており、生命維持の中核とされる

注3) パーキンソン病 : 手足の震えや歩行の困難など運動機能に影響のある神経変性疾患の一つ。中脳の黒質領域のドーパミン神経の数が減ることが原因の一つとなる。

注4) 単一細胞トランスクリプトーム解析 : 一つ一つの細胞のそれぞれで発現している全ての遺伝子を網羅的に調べる新しい実験手法。

注5) 転写因子 : DNAに結合して遺伝子の発現を調節するタンパク質。

掲載論文

【題名】Regulatory cocktail for dopaminergic neurons in a proto-vertebrate identified by whole embryo single cell transcriptomics

(単一細胞トランスクリプトームによるドーパミンニューロン分化を引き起こす転写因子カクテルの同定)

【著者名】Takeo Horie[†]*, Ryoko Horie[†], Kai Chen[†], Chen Cao[†], Masahi Nakagawa, Takehiro G. Kusakabe, Noriyuki Satoh, Yasunori Sasakura*, Michael Levine*

([†]貢献度が同等の筆頭筆者)(*責任筆者)

【掲載誌】Genes and Development

doi/10.1101/gad.317669.118.

問い合わせ先

氏名 堀江 健生(ほりえ たけお)

筑波大学 生命環境系 下田臨海実験センター 国際テニユアトラック助教

〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1

氏名 笹倉 靖徳(ささくら やすのり)

筑波大学 生命環境系 下田臨海実験センター センター長・教授