



2022年1月17日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
学校法人甲南学園甲南大学

感覚神経細胞を作る運命決定因子の働きを解明

脊椎動物では、感覚神経細胞は、胚の背側の組織である神経板と表皮の境界領域から生じる神経堤細胞およびプラコード（上皮組織）から作られます。本研究グループは、これまで、脊椎動物に最も近縁な海産無脊椎動物であるホヤにおいて、神経堤細胞とプラコードから4種類の異なる感覚神経細胞が作り出され、これらの感覚神経細胞はお互いに運命変換が可能な似た性質を備えていること、これらの感覚神経細胞は全て転写因子 *POU IV* を発現していることなどを報告してきました。一方、*POU IV* を導入することにより、感覚神経細胞の分化が異所的に誘導されることが知られていましたが、4種類の感覚神経細胞のうち、どれが分化するのは不明でした。

本研究では、*POU IV* を導入した個体において異所的に形成された感覚神経細胞の性質について、単一細胞トランスクリプトーム解析、発生生物学的な解析、情報生物学的な解析などのさまざまな手法を組み合わせ解析し、*POU IV* が感覚神経細胞の分化に必須な運命決定因子であることを明らかにしました。また、*POU IV* を導入した個体では、4種類の感覚神経細胞のうちの2種類の性質を併せ持ち、かつ独自の遺伝子発現プロファイルを示す細胞が分化していることを明らかにしました。さらに、本研究のような、単一細胞トランスクリプトーム解析と情報生物学的な解析を組み合わせた研究手法が、リプログラミング（運命決定因子を導入して目的の細胞を作り出す）における細胞の分化状態の評価に対して有効であることも示されました。

研究代表者

筑波大学生命環境系

堀江 健生 助教

甲南大学理工学部

日下部 岳広 教授

研究の背景

感覚神経細胞は、光、音、匂い、接触刺激など、外界からの環境刺激を受け取るために重要な神経細胞です。脊椎動物では、感覚神経細胞は、神経板^{注1)}と表皮との境界領域（神経板境界領域）から生じる神経堤細胞^{注2)}およびプラコード^{注3)}と呼ばれる組織から作られており、神経堤細胞からは末梢神経系に分布する感覚神経細胞が、プラコードからは感覚器や頭部の感覚神経細胞が作られます。本研究グループでは、脊椎動物に最も近縁な海産無脊椎動物であるホヤにおいて、神経堤細胞とプラコードから4種類の異なる感覚神経細胞が作り出され、これらは互いに運命変換が可能な似た性質を備えていること、4種類全てが転写因子 *POU IV* を発現していることなどを報告してきました（図1）。一方、*POU IV*を導入することにより、感覚神経細胞の分化が異所的に誘導されることが知られていましたが、4種類の感覚神経細胞のうちのどれが分化するのかわかりませんでした。

そこで今回、*POU IV*を導入したホヤを用い、4種類の感覚神経細胞のうちどの感覚神経細胞の分化が誘導されるのかについて、詳細な解析を行いました。

研究内容と成果

本研究では、まず、ホヤにおいて全ての感覚神経細胞に共通して発現する転写因子 *POU IV*の機能を調べました。その結果、*POU IV*の機能を阻害した個体では、全ての感覚神経細胞の分化が阻害されたことから、*POU IV*は感覚神経細胞を作るために必要不可欠な運命決定因子であることがわかりました（図2 B）。次に、*POU IV*を表皮全体に導入した個体について、感覚神経細胞の分化を調べたところ、表皮全体にわたって感覚神経細胞が分化していることが確認されました（図2 C）。続いて、*POU IV*を表皮全体に導入した個体の単一細胞トランスクリプトーム解析^{注4)}を行い、*POU IV*を導入した細胞と各感覚神経細胞の遺伝子発現プロファイルを比較したところ、*POU IV*を導入した細胞は、BTN、PSCと呼ばれる2つの感覚神経細胞のハイブリッドのような性質とともに、特徴的な遺伝子発現を持つ独自の性質を持つ細胞に分化していることが明らかとなりました（図3）。さらに詳細な解析を行ったところ、*POU IV*からBTNの運命決定因子である *Neurogenin*、および、PSCの運命決定因子である *Foxg*へのフィードバックループが働いていることがわかりました（図4）。つまり、*POU IV*の導入でBTNとPSCを作り出す遺伝子プログラムが働くことによって、BTNとPSCの両方の性質を備えた細胞が作り出されていると考えられます。加えて、本研究のような、単一細胞トランスクリプトーム解析と情報生物学的な解析を組み合わせた研究手法が、リプログラミング（運命決定因子を導入して目的の細胞を作り出す）における細胞の分化状態の評価に対して有効であることも示されました。

今後の展開

本研究グループでは、*POU IV*以外にも、感覚神経細胞やその他の神経細胞の分化に重要な役割を果たしている遺伝子を多数同定しており、今後、さまざまな神経細胞が作られる仕組みを明らかにしていく予定です。

参考図

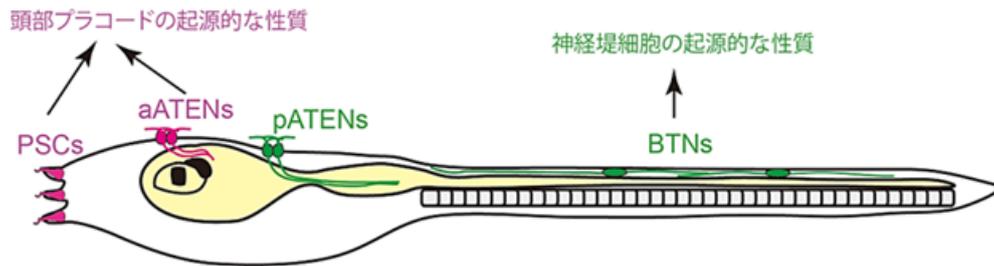


図1 ホヤ幼生における神経板境界領域から派生する各感覚神経細胞の分布

前方から、4種類の感覚神経細胞 PSCs、aATENs、pATENs、BTNs が存在する。PSCs、aATENs は頭部プラコードの起源的な性質を、BTNs は神経堤細胞の起源的な性質を有している。これらの感覚神経細胞はお互いに運命変換が可能な良く似た性質を備えている。

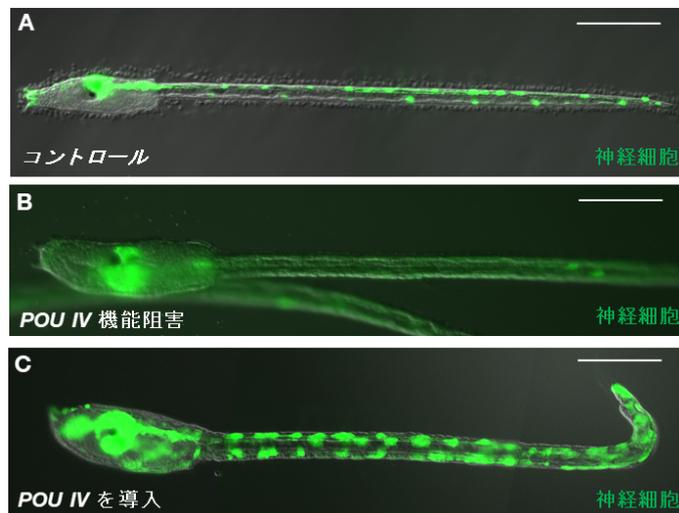


図2 *POU IV*の機能を阻害したホヤ幼生と *POU IV*を導入したホヤ幼生の顕微鏡写真

Aは野生型、Bは *POU IV*の機能を阻害したホヤ、Cは *POU IV*を導入したホヤ。神経細胞を緑色の蛍光で光らせている。*POU IV*の機能を阻害すると感覚神経細胞が完全に失われ、*POU IV*を導入すると感覚神経細胞が異所的に分化する。スケールバーは $100\mu\text{m}$ 。

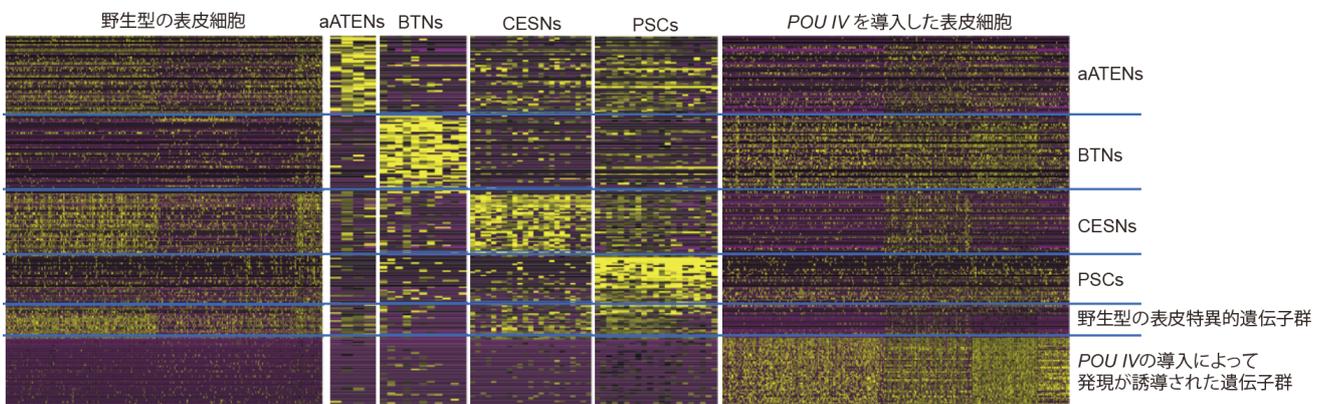


図3 ホヤ幼生野生型の表皮細胞、各感覚神経細胞 (aATEN, BTN, CESN, PSC) と *POU IV*遺伝子を導入した表皮細胞の遺伝子発現のヒートマップ

黄色の濃淡は右側に示しているマーカー遺伝子発現の強さを示している。縦の1列が1細胞における遺伝子発現を示す。*POU IV*を導入した表皮細胞では、BTNとPSCのマーカー遺伝子の両方を発現しているとともに、*POU IV*の導入によって独自の遺伝子を発現する。

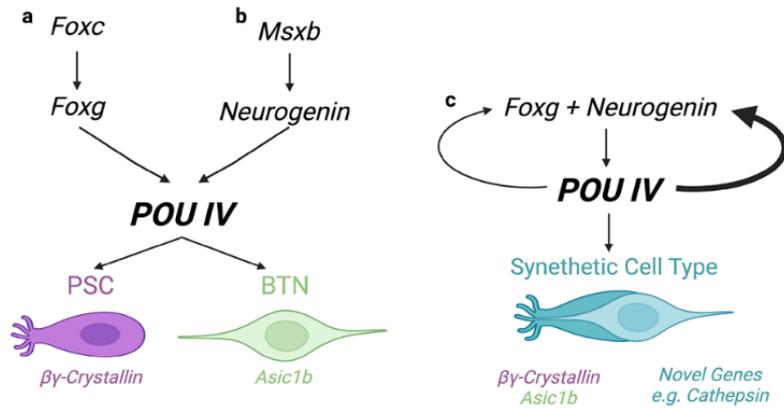


図4 PSCおよびBTNと、*POU IV*の導入によって生み出されたPSCとBTNの両方の性質を備えた細胞の遺伝子ネットワークの模式図

PSCでは*Foxc*と*Foxg*を介して、BTNでは*Msxb*と*Neurogenin*を介して*POU IV*の発現が誘導される(左図)。*POU IV*の発現を誘導した細胞では、フィードバックループによって*Foxg*と*Neurogenin*の発現が誘導され、PSCとBTNの両方の性質を備えた細胞が分化する(右図)。

用語解説

注1) 神経板

脊椎動物の発生期において中枢神経系(脳や脊髄)のもとになる組織。

注2) 神経堤細胞

脊椎動物の発生期において神経板と表皮の側方の境界領域に形成される細胞で、感覚神経細胞や色素細胞、頭がい骨や顎の骨などを作り出す。

注3) プラコード

神経板と表皮の前方の境界領域に形成される組織で、主に感覚器のもとになる細胞を作り出す。

注4) 単一細胞トランスクリプトーム解析

一つの細胞で発現している遺伝子を網羅的に調べる手法。

研究資金

本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金、東レ科学技術研究助成、国際共同研究プログラムに基づく日米連携による脳情報通信研究、JST 創発的研究支援事業、花王科学奨励賞(研究助成)、甲南学園平生太郎基金科学研究奨励助成、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題名】 Neuronal Identities Derived by Misexpression of the POU IV Sensory Determinant in a Proto-Vertebrate

(原始脊椎動物における感覚神経細胞の運命決定因子 POU IV の異所的発現由来の神経細胞の独自の性質)

【著者名】 Prakriti Paul Chacha[†], Ryoko Horie[†], Takehiro G. Kusakabe, Yasunori Sasakura, Mona Singh, Takeo Horie*, Michael Levine*

[†] 貢献度が同等の筆頭筆者 *責任筆者

【掲載誌】 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)

【掲載日】 2022年1月17日

【DOI】 10.1073/pnas.2118817119

問合わせ先

【研究に関すること】

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 助教

URL: <https://cionaneuron.wixsite.com/labhomepage>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

甲南学園広報部

TEL: 078-435-2314

E-mail: kouhou@adm.konan-u.ac.jp