

平成 30 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		成体神経幹細胞における増殖制御の解析
新規・継続の別		継続
研究代表者	所属	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
	職名・氏名	准教授・笹井 紀明
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
	職名・氏名	助教・西 晶子
	所属	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
	職名・氏名	大学院生・八塚 敦輝
	所属	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科
	職名・氏名	大学院生・角谷 美典
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤 亨
概要 (100～150 字程度)		成体神経幹細胞の増殖制御に関わる共同研究から sonic hedgehog シグナルの新規 negative feedback factor GPR17 の機能を解明した。また、Prominin1 (Prom1) の細胞突起形成に Rho/ROCK を介したシグナル伝達系が重要であることを発見した。これら 2 つの成果について現在論文投稿中である。
研究目的 (300 字程度)		本研究の目的は、成体に存在する神経幹細胞の増殖と分化のバランスを解析することにより、個体 における幹細胞の量的制御の分子機構を明らかにすることである。今までに貴研究所・近藤亨教授 と共同研究を行い、細胞株やプラスミドの供与・実験技術の指導を受け、申請者の実験系に導入してきた。平成 30 年度は GPR17 と Prom1 の研究を統合し、外部研究機関から入手しつつある GPR17 の変異マウスと Prom1 変異マウスを交配させることにより、GPR17 が神経幹細胞の個体内における 細胞数に及ぼす影響を明らかにする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		昨年度発見・解析を進めた新規 G タンパク質共役受容体 GPR17 の shh シグナル抑制機構を解析し、論文投稿中である。 Prom1 は発生初期から成体に至るまで発現する 5 回膜貫通型の膜タンパク質である。長年、Prom1 は幹細胞マーカーとして使用されてきたが、Prom1 遺伝子異常が遺伝性の眼科疾患である網膜色素変性症やスターガルト病を誘発することが報告されて以来、これら眼疾患の原因遺伝子の一つとしても認識されている。つまり、Prom1 は発生過程の幹細胞だけではなく、視細胞における恒常性機能維持の局面でも必須の役割を果たすことが示唆されている。しかし、Prom1 タンパク質の機能解析は進んでおらず、Prom1 が眼科疾患を引き起こす直接の原因や、Prom1 が惹起する細胞内シグナル経路については不明な点が多い。

	以前の研究から、Prom1 遺伝子欠損マウスにおいて光受容細胞の形態が変形して壊死することが観察され、Prom1 が視細胞の構造維持に必要であることが明らかになった。そこで、この構造維持における役割を明らかにする目的で、視細胞上皮細胞由来の h-tert-RPE1 細胞を用いて Prom1 を過剰発現させたところ、細胞膜上に異常な突起形成が促進された。網膜色素変性症の患者に見られる Prom1 変異体の強制発現すると、このような突起形成は観察されなかったことから、細胞の突起形成は Prom1 の視細胞における機能を模倣していると考えられた。次に、Prom1 の変異体解析から、この突起形成を引き起こす責任領域が Prom1 のカルボキシル末端領域の一部に存在することが明らかとなった。さらに、シグナル阻害剤を用いた解析から Prom1 の突起形成に Rho/ROCK を介するシグナルが必要であることが示唆された。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと 1、堀-西晶子、西出賢次、近藤亨、笹井紀明。Prominin-1 による細胞突起形成のメカニズム。日本分子生物学会、横浜、2018 年 11 月 2、Nishi A, Nishide K, Kondo T, Sasai N. Induction of Cell membrane protrusions induced by Promimin-1. ASCB, December 2018 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと Yatsuzuka A, Hori A, Kadoya M, Matsuo-Takasaki M, Kondo T, Sasai N. GPR17 is an essential component of the negative feedback loop of the sonic hedgehog signaling pathway in neural tube development. BioRxiv 2018. 【新聞報道】