



【照会先】

国立障害者リハビリテーションセンター研究所
Tel: 04-2995-3100 / Fax: 04-2995-3132

運動機能系障害研究部 分子病態研究室長
長尾元史 (ナガオモトシ) 内線: 2502
E-mail: nagao-motoshi@rehab.go.jp

運動機能系障害研究部長
澤田泰宏 (サワダヤスヒロ) 内線: 2501
E-mail: sawada-yasuhiro@rehab.go.jp

報道関係者各位

国立障害者リハビリテーションセンター

脳・脊髄の損傷からの回復のカギとなるタンパク質を世界で初めて同定

長い間、中枢神経、すなわち脳と脊髄の損傷は不可逆的であり、脳卒中や脳外傷さらには脊髄損傷の後、神経の機能は再生・回復しないと考えられてきました。しかし、最近の研究で、**中枢神経損傷後でも機能回復が起こりうる**ことがわかってきました。この時に重要なのは、損傷された脳や脊髄の組織において、正常な機能を有する細胞を正しい位置に配置させることなのですが、神経組織において、正常な機能を有する細胞が形成される仕組みがわかっていなかったことが、たとえば**移動に車椅子が必要となった脊髄損傷者が自力で歩行できるようになる**といった根治的な治療法の開発を拒んできました。

今回、国立障害者リハビリテーションセンター研究所の長尾元史室長らの研究グループは、**Zbtb20** というタンパク質が神経の元になる細胞（これを神経幹細胞と言います）で働けば、**アストロサイトという脳や脊髄で極めて重要な役割をする細胞になる**ことを世界で初めて明らかにしました。この Zbtb20 を操作したり制御したりすることができるようになれば、中枢神経の損傷後、正常な細胞を正常な位置に配置することができます。これは、中枢神経の機能回復につながり、**寝たきりや車椅子を余儀なくされた障害者の自力歩行を可能とし社会復帰を促進する治療法開発の第1歩**となります。この成果は、3月22日付けの**英国の学術誌 Nature Communications** に発表されました。

<背景>

脳卒中、脳外傷、脊髄損傷により脳、脊髄が損傷を受けると、その修復は非常に困難であり根治的な治療法は未だ存在しません。しかし、細胞移植をはじめとする再生医療や新たなリハビリテーション法の開発などにより、損傷を受けた脳、脊髄の機能回復の可能性が示されつつあります。

私たちヒトを含む哺乳類の脳、脊髄には、ニューロンとグリア（注3）（アストロサイトとオリゴデンドロサイト（注4））と呼ばれる細胞が存在します。これまで、脳や脊髄の働きは、主にニューロンによって担われ、グリア細胞は単にニューロンをサポートするための細胞と考えられてきました。このため、脳卒中や脳外傷さらには脊髄損傷ではニューロンがダメージを受け、主にニューロンの機能異常が運動麻痺などの病態の原因であると考えられてきました。しかし、最近の研究により、グリア細胞の一つであるアストロサイトも、ニューロン同様、脳、脊髄の機能において重要な役割を果たすことが明らかにされつつあり、アストロサイトの機能異常もその病態に深く関与することが示唆されています。このことから、脳・脊髄損傷の病態改善には、ニューロンの機能再生だけでなく、アストロサイトの機能再生も重要であると考えられます。

脳卒中、脳外傷、脊髄損傷により失われたアストロサイトの機能を再生させるためには、正常な機能を有するアストロサイトを作って補充する、ダメージを受け機能が低下したアストロサイトの機能修復を試みるといった戦略が考えられます。そのためには、アストロサイトがどのように生まれ、どのようなはたらきをし、そのはたらきの中で、どの機能を回復することが治療において重要であるかを明らかにしていく必要があります。アストロサイトは、神経幹細胞と呼ばれる幹細胞から産み出されます。しかし、神経幹細胞がどのようにアストロサイトを産生するのかよくわかっていませんでした。そこで、研究チームは、アストロサイトの産生メカニズムを明らかにするための研究を行いました。

<研究内容>

（1）アストロサイト産生に必須の新しい因子を発見

発生過程において、神経幹細胞は、先にニューロンを産生し、その後、アストロサイトを産生します。神経幹細胞がアストロサイトを産生し始める時期に、神経幹細胞で発現量が高くなる因子を探索し、転写因子（注5）Zbtb20を発見しました。主にニューロンを産生する時期の神経幹細胞において、Zbtb20の発現量を増加させたところ、ニューロン産生量が減り、神経幹細胞は主にアストロサイトを産生するようになりました（図1A）。一方、アストロサイトを産生する時期の神経幹細胞において、Zbtb20の発現量を低下させたところ、アストロサイト産生量は減り、代わりに神経幹細胞はニューロンを産生するようになりました（図1B）。以上の結果は、Zbtb20が神経幹細胞で発現し働くと、神経幹細胞はアストロサイトを産み出すようになることを示しています。

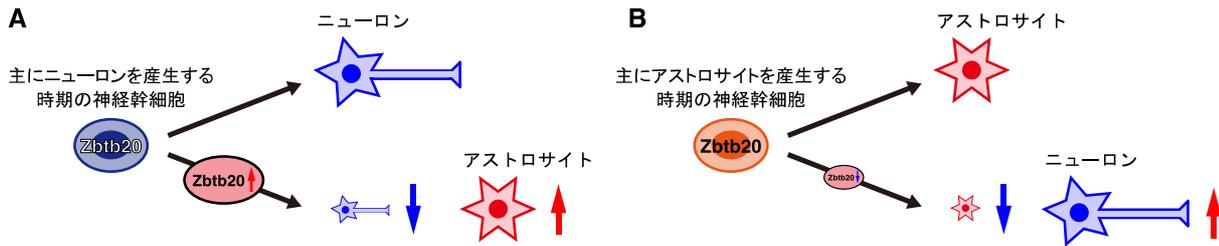


図1 Zbtb20 によるアストロサイト産生

(A) 主にニューロンを産生する時期の神経幹細胞で Zbtb20 の発現量を増加させると、ニューロン産生が減りアストロサイト産生が増える。
 (B) 主にアストロサイトを産生する時期の神経幹細胞で Zbtb20 の発現量を低下させると、アストロサイト産生が減りニューロン産生が増える。

(2) アストロサイト産生の分子メカニズム

次に、研究チームは Zbtb20 がどのようなメカニズムでアストロサイト産生を制御するのかを調べました。グリア細胞（アストロサイトとオリゴデンドロサイト）産生を制御する因子として Sox9、NFIA と呼ばれる転写因子が知られていました。今回の研究により、Zbtb20 は Sox9 と NFIA の2つの因子と協調して働き、アストロサイト産生を促進していることが明らかになりました。さらに、Zbtb20 はニューロン産生に必須の転写因子 Brn2、オリゴデンドロサイト産生に必須の転写因子 Sox10 の発現を抑制し、神経幹細胞がニューロンやオリゴデンドロサイトを産生するのを抑えていることが示されました。このようなメカニズムによって、Zbtb20 はアストロサイト産生を制御していると考えられます (図2)。

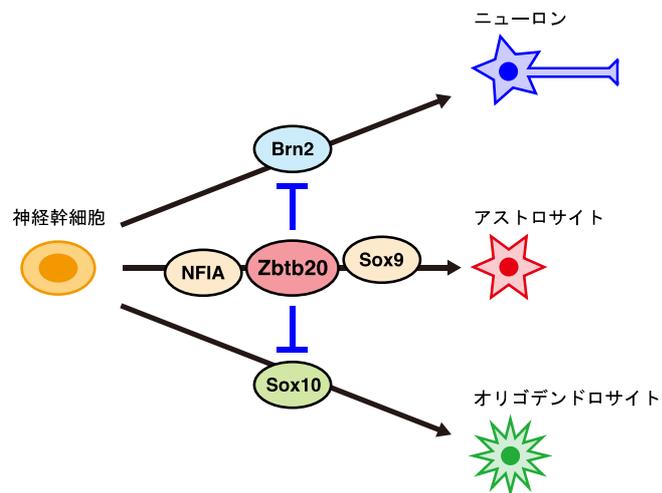


図2 Zbtb20 によるアストロサイト産生の分子メカニズム

Zbtb20 は NFIA と Sox9 と協調してアストロサイト産生を促進する。
 Zbtb20 は Brn2 の発現を抑制してニューロン産生を抑制する。
 Zbtb20 は Sox10 の発現を抑制してオリゴデンドロサイト産生を抑制する。

(3) 今後の展望

本研究により、神経幹細胞がどのようにアストロサイトを産生するのか、その分子メカニズムが明らかになりました。今回の成果は、脳卒中、脳外傷、脊髄損傷により失われたアストロサイトの機能再生に繋がるかもしれません。例えば、今回得られた知見をもとに、万能細胞である ES 細胞や iPS 細胞から正常な機能を有するアストロサイトを作り出し、それを移植することにより失われたアストロサイトの機能を再生させることが可能かもしれません。また近年、ニューロン産生に必要ないくつかの因子を用いて、ヒトの皮膚の線維芽細胞から iPS 細胞を介さず、直接ニューロンを作り出す (ダイレクトリプログラミングと言います) 試みがなされています。同様に、Zbtb20 を含むグリア細胞産生に必要な因子を用いて、皮膚

の線維芽細胞から直接アストロサイトを作り出すことができるかもしれません。さらに、Zbtb20は、成熟したアストロサイトでもその発現が維持されることがわかっています。このことは、Zbtb20は、アストロサイトの産生に必要であるだけでなく、成熟したアストロサイトでも働き、何らかのアストロサイトの機能に関与していると考えられます。今後、アストロサイトの機能におけるZbtb20の役割を明らかにし、様々な神経疾患や脊髄損傷において、Zbtb20がアストロサイトの機能再生のための分子標的となり得るかを検討する必要があります。

[用語解説]

(注1) 神経幹細胞：ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトを産み出す元となる細胞。

(注2) アストロサイト：脳、脊髄に存在する細胞の1つ。これまで、ニューロンに栄養を与えるなど、ニューロンを単にサポートする細胞だと考えられてきた。最近の研究により、シナプスの形成やシナプス伝達の制御など、ニューロンによる情報伝達に関わり、ニューロン同様、記憶や学習といった脳機能において重要な役割を果たすことが明らかにされつつある。

(注3) グリア：脳や脊髄で、ニューロン以外の神経系の細胞の総称。アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどが含まれる。

(注4) オリゴデンドロサイト：脳、脊髄に存在する細胞の1つ。ニューロンの軸索に巻き付いて髄鞘を形成し、ニューロンによる情報伝達速度を高める。

(注5) 転写因子：ゲノムDNA上の特定の配列に結合し、転写（DNAをコピーしてRNAを生み出すこと）を促進あるいは抑制するタンパク質の一群。

<発表雑誌>

雑誌名：Nature Communications

論文タイトル：Zbtb20 promotes astrocytogenesis during neocortical development

著者：長尾 元史¹、緒方 徹¹、澤田 泰宏¹、後藤由季子²

¹国立障害者リハビリテーションセンター研究所 運動機能系障害研究部

²東京大学大学院薬学系研究科

DOI 番号：10.1038/ncomms11102

<研究に関わったグループ>

国立障害者リハビリテーションセンター研究所 運動機能系障害研究部 分子病態研究室

東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻分子生物学教室