

**【目的】**脊椎動物の中枢神経系には極めて多様な細胞が適切な量的バランス（細胞数の比率）をもって配置されている。これは、発生段階において生じる各神経前駆細胞の増殖や分化が、細胞内外のメカニズムによって制御されているからである。（下図）はその様子を概念的に示したもので、未分化な細胞が細胞外因子（誘導因子と呼ばれるもの）によって大まかに性質を付与されて「前駆細胞」となり、それらが固有の増殖スピードまたは分化のタイミングをもって特定の機能を獲得していく様子を表している。本研究は、そのメカニズムの一端を知る目的で、ソニック・ヘッジホッグ（Sonic Hedgehog: Shh）シグナルと神経前駆細胞の分化の関連について明らかにすることを目的とした。

Shh は分泌因子の1つで、神経分化・増殖、四肢の発生など多様な生物学的活性を持つ。一方、Shh を受ける細胞の反応は様々だが、特に神経前駆細胞が Shh シグナルに暴露されるといったん細胞内活性が上昇し、その後フィードバック効果によって細胞内活性が減弱化していく。この減弱にかかる時間（半減期）の違いが細胞の分化方向を決定していると考えられている。本研究では、このフィードバックに関与する遺伝子を同定してその機能を解析することにより、領域ごとの量的バランスを司るメカニズムの一端を明らかにすることを目的とした。

**【方法】**ニワトリ胚の神経前駆細胞塊に異なる濃度の Shh を作用させ、反応して発現が上昇する遺伝子を網羅的に単離した。その後 in situ ハイブリダイゼーションを用いて発現領域を確認した。次に、候補遺伝子を神経管内で強制発現し、パターン形成に対する影響を抗体染色によって解析した。また、si-RNA を同じく神経管に導入して機能喪失実験を行った。さらに、マウス胚性幹細胞（ES 細胞）の神経分化システムを利用して、ニワトリ胚と同様のことが起こっているかを検証した。

**【結果】**本スクリーニングから、G タンパク質共役受容体 GPR17 がこのフィードバックを制御することがわかった。GPR17 遺伝子の発現は Shh シグナルによって誘導される一方、GPR17 をあらかじめ強制発現した細胞では Shh シグナルを阻害した。また、si-RNA を用いた実験から、神経管の腹側領域（Shh によって影響を受ける領域）が異常拡大することも明らかになった。さらに、マウス胚性幹細胞（ES 細胞）の神経分化系を用いて、ニワトリ胚同様に GPR17 が Shh シグナルに対して負の作用を持つことが明らかになった。Shh シグナルの継続的な活性化は細胞にがん化を引き起こすこともあるため、本研究は前駆細胞の分化タイミングを制御するメカニズムの一端を明らかにしたのもとして重要である。

未分化細胞（白の丸印）が一定の量的比率を持った機能性細胞へ分化していく概念図

