

【目的】我々の高次脳機能をつかさどる大脳新皮質において主要な働きを担うニューロンのほとんどは、発生期に神経幹細胞から産生される。神経管閉鎖後、神経幹細胞は神経上皮細胞とも呼ばれ対称分裂にて一つの神経幹細胞が二つの神経幹細胞を産生し自己増殖を繰り返すことでその数を増やす。この増殖期のあと、神経上皮細胞は放射状グリア細胞となり、一つの神経幹細胞が一つの神経幹細胞と一つのニューロン前駆細胞を産生する非対称分裂によりニューロンを産生するニューロン分化期に移行する。神経幹細胞の増殖期からニューロン分化期への運命転換のタイミングは、最終的に産生される分化細胞の数を決定するため、成体における脳機能の獲得に重要であると考えられる。しかしながら、神経幹細胞がどのようにして増殖期から運命転換し、ニューロン分化を開始するか、という制御機構は、これまであまり明らかになってこなかった。

【方法】増殖期神経幹細胞の運命制御機構を明らかにするために、増殖期神経幹細胞に遺伝子導入を行う新規手法を開発した。また、網羅的遺伝子発現解析を行うことで、運命制御候補因子を挙げ、開発した新規遺伝子導入法と免疫染色などを組み合わせて機能解析を実施した。

【結果】私たちは新たに確立した増殖期神経幹細胞への遺伝子導入法を活用して、神経幹細胞のニューロン分化開始を担う遺伝子の同定を目指した。まずその候補遺伝子を挙げるために網羅的遺伝子発現解析を行った。E8 から E12 まで、1 日ごとに神経幹細胞を回収し RNA-seq を行った。その結果、この時期で発現が変化する数千遺伝子が検出された。私たちは、その中でも神経幹細胞がニューロン分化を開始するタイミングである E10 で一過的に発現が上昇する 284 個の遺伝子群の中に、神経幹細胞のニューロン分化開始を促進する遺伝子があると考えた。これらのうち発現量が高い遺伝子を調べると、クロマチン因子 *Hmga2* (high-mobility group, AT-hook 2) 遺伝子が含まれていることがわかった。*Hmga2* はこれまでの研究でニューロン分化期においてニューロン分化能を担う遺伝子として知られていたが、ニューロン分化開始における役割は不明であった。次に *Hmga2* のノックダウンウィルスを E8 の胎児に導入しその影響を調べた。遺伝子導入したニューロン分化期に入った直後の E11 の胎児を回収して組織切片を作製し、早期ニューロンマーカーである *Tbr2* による染色でニューロン分化を調べた。すると、*Hmga2* のノックダウンにより *Tbr2* 陽性細胞が減少することがわかった。一方で、神経幹細胞マーカー *Sox2* 陽性細胞の数は変化しなかったこの結果は、*Hmga2* がニューロン分化の開始に必要であることを示唆する一方で、*Hmga2* がニューロン分化期の神経幹細胞にてニューロン分化を促進している可能性もある。よって *Hmga2* がノックダウンされた神経幹細胞の遺伝子発現パターンを RNA-seq によって調べた。その結果、*Hmga2* をノックダウンするとより早期の神経幹細胞で発現が高い遺伝子の発現が増加することがわかった。すなわち、神経幹細胞の遺伝子発現パターンがより早期のそれに近づくことがわかった。以上の結果から私たちは、*Hmga2* は神経幹細胞のニューロン分化開始を促進する因子であると考えた。

Hmga2 の発現上昇により神経幹細胞はニューロン分化を開始する

