

報道機関 各位

熊本大学

脳を作る神経幹細胞の運命を決定する 新規タンパク質を発見！

【概要説明】

熊本大学大学院生命科学研究部 分子病理学分野の新森（喜多）加納子助教の研究グループは、脳を作る重要な神経細胞の基となる神経幹細胞の運命決定を司る新規タンパク質 **Matrin-3** を発見し、神経発生メカニズムの一端を明らかにしました。

新森助教はこれまでに、生体内にごく微量しか存在しないタンパク質を検出する独自の技術を確立していました。今回の発見はこの技術を応用した形で、神経幹細胞の運命決定を司る新規のタンパク質「**Matrin-3**」を発見し、**Matrin-3** を欠失すると神経幹細胞は神経細胞への無秩序な分化を引き起こし、脳の層構造を破綻させることから、この **Matrin-3** が脳の発生において神経幹細胞の維持に重要であることを世界で初めて明らかにしたものです。

本研究の成果は、Nature グループのオープンアクセス誌「**Scientific Reports**」において平成30年9月7日英国時間10時に公開されました。また、本研究は文部科学省科学研究費補助金（課題番号：243780）によって実施されたものです。

【説明】

神経幹細胞は様々な神経細胞に分化する多分化能と、未分化のまま自己複製する能力とを併せ持った細胞です。哺乳類の胎生期においては、脳を構成する主要な細胞（ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなど）に分化することが知られており、それらは複数のシグナル伝達経路や遺伝子、転写因子の特徴的な組み合わせによって調節されています。しかし、これまで神経幹細胞がどのように未分化性を維持するのか、もしくは分化するなどの細胞かといった「運命決定」の分子メカニズムはほとんど知られていませんでした。

そこで、今回、神経幹細胞の運命決定を制御する分子、特にごく微量の発現で遺伝子を調整する機能を持つ転写因子を見つけることを試みました。転

写因子はリン酸化によってシグナルのオン・オフを制御しています。しかし元々生体内での発現が少なく、細胞の核内にごく微量しか存在しないことから、その現象を捉えることが難しいという問題点がありました。そこで、重要な核内因子を同定するために、細胞増殖因子 FGF2 による刺激を与えた神経幹細胞から核タンパク質を抽出しました。FGF2 は繊維芽細胞増殖因子と呼ばれ、幹細胞を未分化のまま維持したり増殖させたりするのに重要な刺激を与える因子です。抽出した核タンパク質はプロテオミクス（タンパク質解析技術）を用いて分離し、中でもリン酸化するタンパク質を特異的に染色して質量分析器で探索した結果、新たな核内リン酸化タンパク質「Matrin-3」を発見しました。

マウスの胎仔脳から採取・培養した神経幹細胞に増殖因子（FGF2）を用いて未分化刺激を与えたところ、Matrin-3 が高発現し、リン酸化が進んでいることが明らかになりました。また、胎生期の脳における Matrin-3 の発現を調べたところ、Matrin-3 は神経幹細胞が豊富に存在する「脳室帯」「脳室下帯」「海馬歯状回」と呼ばれる領域に多く発現し、更にそれらの領域において Matrin-3 がリン酸化していました。

一方、Matrin-3 を欠損させると、試験管内実験では神経幹細胞の突起（軸索）伸長やニューロンへの分化を引き起こし、生体実験では胎生期の脳層構造（大脳皮質に特有の層状の構造）の一部を破綻させました。

更に、Matrin-3 のリン酸化の機能を解明する実験を行った結果、特に Matrin-3 のアミノ酸配列の中でも特定の場所（208 番目のセリン残基）が特定の酵素（ATM キナーゼ）によってリン酸化されることが神経幹細胞の未分化性維持に重要であることを明らかにしました。

今回、新森助教の独自の技術を応用したプロテオミクス研究によって神経幹細胞の運命決定を司る核内リン酸化タンパク質 Matrin-3 が発見され、Matrin-3 の発現とリン酸化が、増殖因子 FGF2 による神経幹細胞の未分化性を維持する運命決定に必要であることを実証しました。

近年の研究報告より、Matrin-3 の遺伝子変異が家族性筋萎縮性側索硬化症（家族性 ALS）を引き起こす責任遺伝子であることが判明しました。

Matrin-3 の遺伝子変異は、家族性筋萎縮性側索硬化症（家族性 ALS）を引き起こします。その結果として、神経分化を制御する因子の機能不全やシグナル伝達をオン・オフする機能の崩壊（混乱）が、正常なシグナル伝達と脳発生を損ない、神経系の障害をもたらしていることが考えられます。今回の研究成果は、家族性 ALS の疾患メカニズムを解明する上でも、重要な手がかりになる可能性があります。

【論文名】

Matrin-3 is essential for fibroblast growth factor 2-dependent maintenance of neural stem cells

【著者名】

Kanako Niimori-Kita^{1*}, Nobuaki Tamamaki², Daikai Koizumi¹ and Daisuke Niimori^{3*}

(*: corresponding author, lead contact : Kanako Niimori-Kita)

【雑誌名】

Scientific Reports

【doi】

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-31597-x>

【URL】

<https://www.nature.com/articles/s41598-018-31597-x>

【お問い合わせ先】

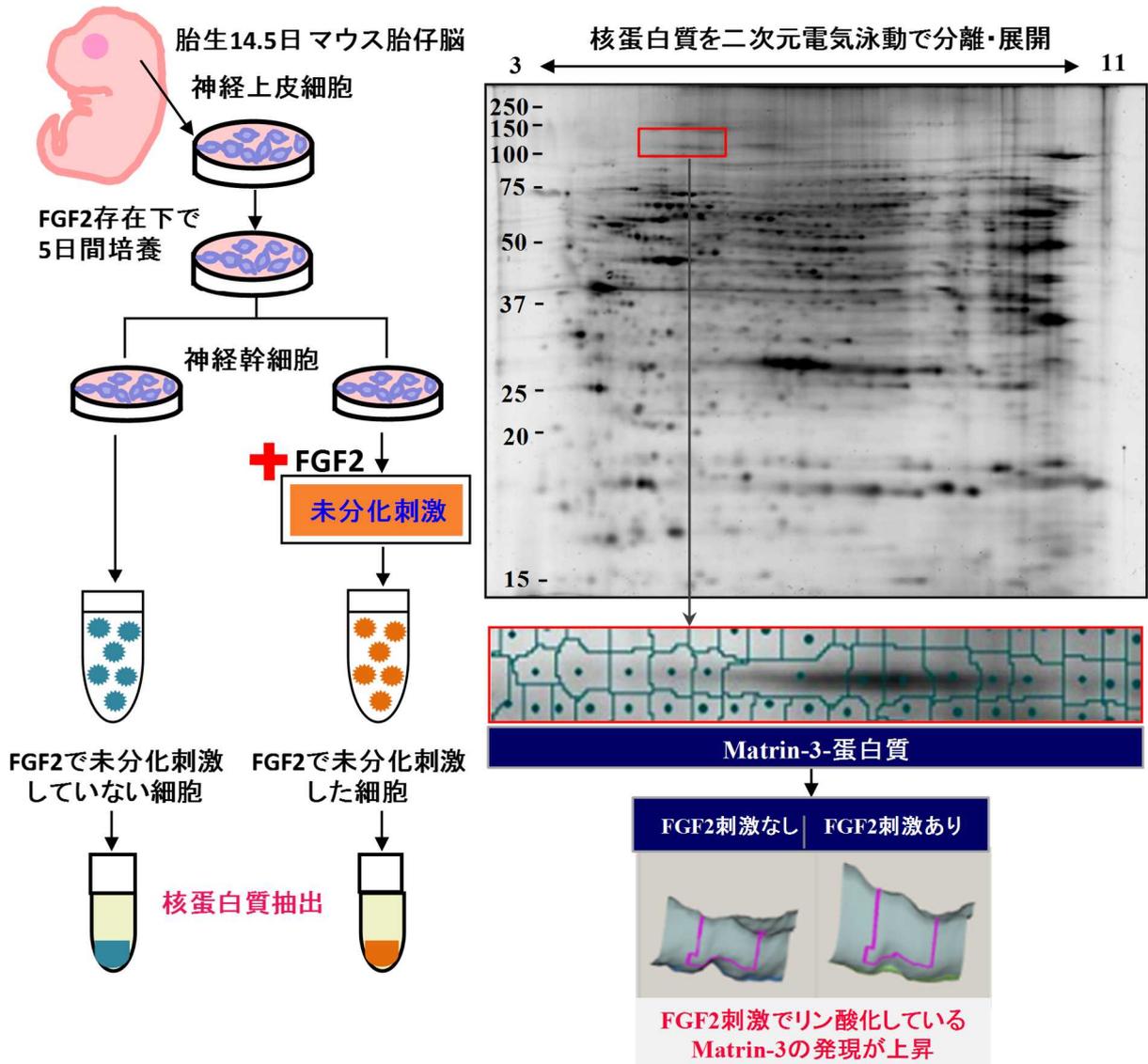
熊本大学大学院生命科学研究部分子
病理学分野

担当：新森（喜多）加納子

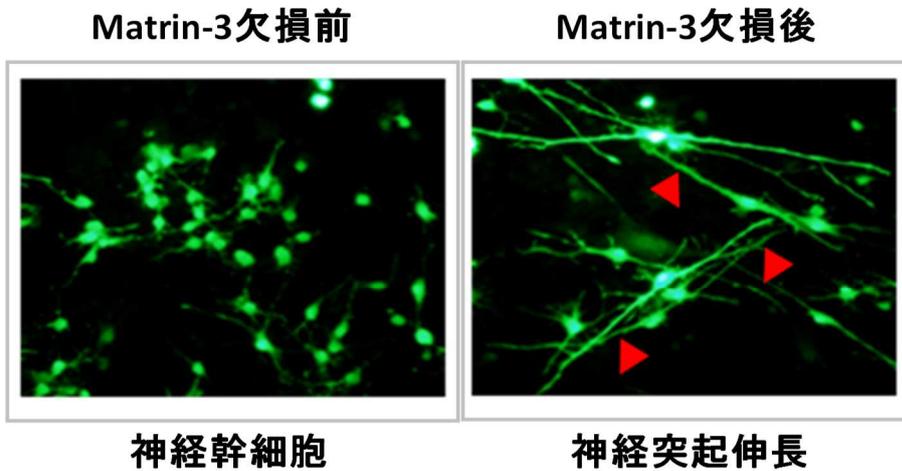
にいもり（きた）かなこ

電話：096-373-5128

e-mail：kitakana@kumamoto-u.ac.jp



図の解説: マウスの胎仔脳から分取・培養した神経幹細胞にFGF刺激を行い、核蛋白質を抽出した後、二次元電気泳動で分離した結果、Matrin-3蛋白質を発見した。



図の解説: 神経幹細胞(左図)にMatrin-3-siRNAを導入し、Matrin-3を欠損させると、突起伸長が引き起こされる(右図)。