産総研 ともに挑む。つぎを創る。
熊本大学 Kumamoto University
PRESS RELEASE
研究成果発表

2026 年 11 月 27 日

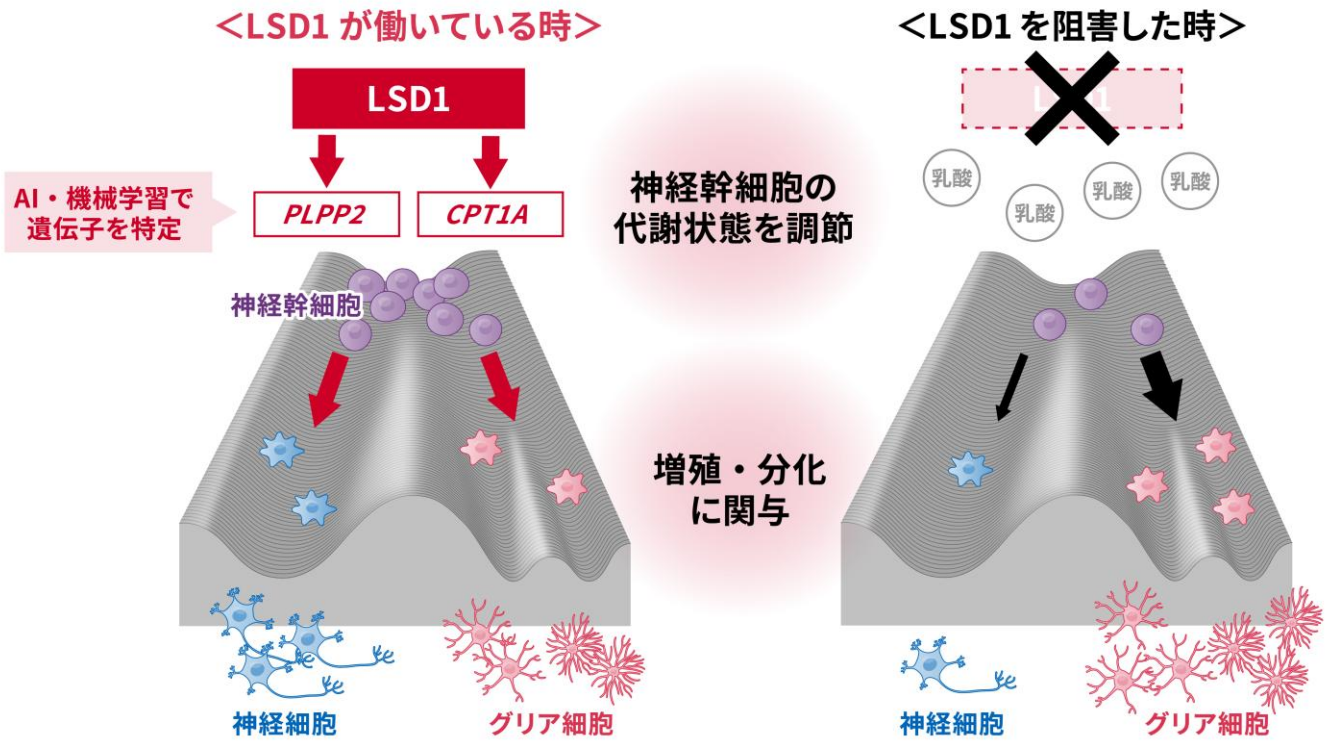
国立研究開発法人産業技術総合研究所／国立大学法人熊本大学

ヒト神経幹細胞の代謝と運命をつなぐ仕組みを解明

機械学習で重要遺伝子を絞り込み、細胞実験で検証

ポイント

- エピジェネティクス制御因子 LSD1 が神経幹細胞のエネルギー代謝と増殖・分化をつなぐ仕組みを解明
- 機械学習で LSD1 が標的とする遺伝子を絞り込み、細胞実験で役割を検証
- 神経系細胞の品質管理や神経発達研究の基盤構築への貢献



LSD1 が調節する神経幹細胞の代謝・増殖・分化のイメージ

概 要

国立研究開発法人産業技術総合研究所（以下「産総研」という）モレキュラーバイオシステム研究部門 室冨 和俊 研究グループ長、三浦 大典 主任研究員、波平 昌一 上級主任研究員、細胞分子工学研究部門 平野 和己 主任研究員、新木 和孝 主任研究員（研究当時、現在は機能化学研究部門）と、熊本大学発生医学研究所 日野 信次朗 准教授は、株化されたヒト由来の神経幹細胞において、遺伝子の働きを調節する酵素 LSD1 が、代謝関連遺伝子を介して細胞の代謝を調節し、神経細胞やグリア細胞の一種アストロサイトへの分化に関わる仕組みの一端を明らかにしました。

神経幹細胞は、発生の過程で増殖し、脳の神経細胞（ニューロン）や、神経細胞の働きを支えるグリア細胞のもとになる細胞です。こうした幹細胞の増殖や分化を調節する仕組みの一つが、DNA のメチル化やヒストンの化学的な修飾などを通じて、遺伝子の働きを調節するエピジェネティクスです。また、細胞がエネルギーをつくったり、必要な物質を合成したりする代謝も、幹細胞の性質に関わっています。しかし、エピジェネティクスと代謝が、どのように連携して神経幹細胞の性質や分化を調節するのかは、十分に解明されていませんでした。

今回、株化されたヒト由来の神経幹細胞において、ヒストンに付加されたメチル基を取り除くことで LSD1 の働きを抑え、遺伝子発現や代謝、エピジェネティクスに生じる変化を解析しました。さらに、機械学習の手法である「Elastic Net」を用いて、網羅的遺伝子発現解析で得られたデータから代謝に関わる候補遺伝子として *PLPP2* と *CPT1A* を選び出し、細胞実験でその役割を検証しました。その結果、LSD1 がこれらの遺伝子の発現制御を介して代謝を調節し、神経幹細胞としての性質を維持するとともに、分化の方向性にも関わる仕組みの一端を明らかにしました。

本研究成果は、神経幹細胞の性質を遺伝子制御とエネルギー代謝の両面から理解するための基礎的知見です。今後、異なる由来や培養条件の神経幹細胞でも再現性と適用範囲が確認されれば、再生医療で用いる神経系細胞の品質を評価する指標や、神経発達に関わる疾患の発症機序を研究する基盤につながる可能性があります。

なお、本研究成果の詳細は、2026 年 10 月 8 日に「*Stem Cell Reports*」にオンライン掲載されました。

下線部は【用語解説】参照

研究の社会的背景

神経幹細胞が増殖し、神経細胞やグリア細胞へと分化する仕組みを理解することは、脳や神経系の発達を解明する上で重要です。こうした理解は、神経発達に関わる疾患の原因や病態を理解する手がかりとなるほか、神経幹細胞の分化を適切に制御して、再生医療に必要な種類の神経系細胞を作製し、その品質を確保するための基盤にもなります。

幹細胞の性質や分化の方向性（運命決定）は、遺伝子の働きを調節するエピジェネティクスと、細胞内でエネルギーをつくる代謝の両方に影響されます。両者は互いに影響し合うため、その関係を理解することは、幹細胞の自己複製と分化の仕組みを解明する上で重要です。

この関係を探る手がかりとなるのが、ヒストンの状態を変化させて遺伝子の働きを調節する酵素 LSD1 です。LSD1 は神経幹細胞の増殖や分化に関わることが知られています。しかし、ヒト神経幹細胞において、LSD1 が代謝関連遺伝子をどのように調節し、それが細胞の代謝や増殖・分化にどのような影響を及ぼすのかは、十分に解明されていませんでした。

研究の経緯

産総研は、神経幹細胞の増殖や分化の仕組みを解明する基盤となる知見を得るため、これまでヒト神経細胞の発生を調節するタンパク質の機能や、エピジェネティクスによる神経系細胞の制御を研究してきました（2016 年 3 月 28 日 産総研プレス発表）。今回、ヒト神経幹細胞の増殖・分化を支える仕組みを、遺伝子制御だけでなくエネルギー代謝との関係から理解することを目指し、オミクス解析、機械学習、細胞実験を組み合わせた研究に取り組みました。

なお、本研究は JSPS 科研費 JP19K06502、JP26K09214 の支援を受けています。

研究の内容

研究チームは、株化されたヒト由来の神経幹細胞を用いて、LSD1 がエネルギー代謝や分化にどのように関わるのかを調べました。LSD1 の働きを阻害剤や遺伝子操作で抑えると、糖を分解してエネルギーを得る「解糖系」と呼ばれるエネルギー代謝の働きが高まり、乳酸の産生量も増加しました。さらに、増殖が低下し、神経細胞への分化が抑制される一方で、神経細胞の働きを支えるグリア細胞の一種であるアストロサイトへの分化が促進されました。これらの結果から、LSD1 は神経幹細胞の代謝状態を調節するだけでなく、神経細胞とアストロサイトのどちらへ分化するかという方向性にも関わることが分かりました（図 1）。

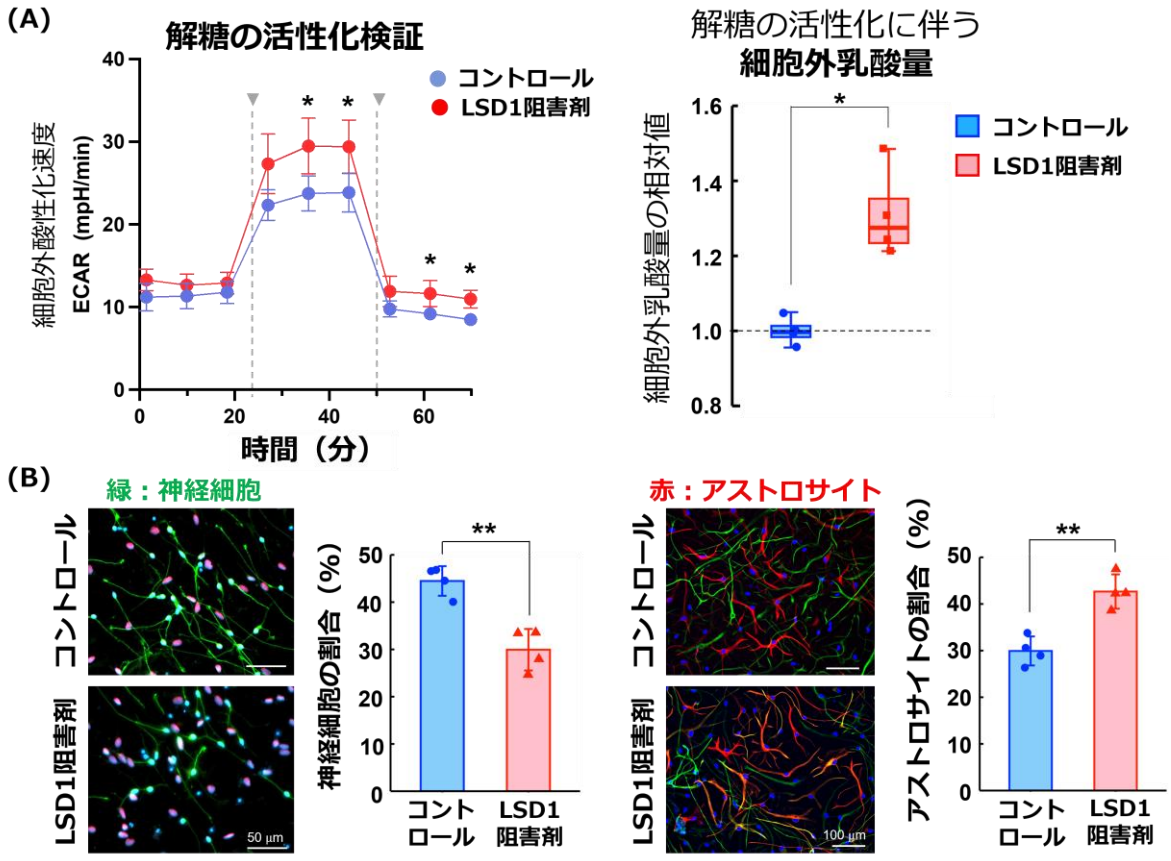


図 1　ヒト神経幹細胞における LSD1 阻害が解糖と分化の方向性に及ぼす影響の評価

（A）細胞外酸性化速度を計測した結果、LSD1 阻害剤の添加によって解糖によるエネルギー産生が高まることが分かった（左）。さらに、LSD1 阻害剤の添加により、無添加のコントロールと比較して乳酸量が増加した（右）。（B）ヒト神経幹細胞に対する LSD1 阻害剤の添加により、神経細胞への分化が抑制され（左）、アストロサイトへの分化が促進された（右）。

※原論文の図を引用・改変したものを使用しています。

次に、LSD1 の働きを抑えた際に変化する多数の遺伝子の中から、代謝や分化に重要な遺伝子を見つけるため、次世代シーケンサーで得られた大規模な遺伝子発現データを AI・機械学習で解析しました。具体的には、LSD1 の働きを抑えた細胞と抑えていない細胞について、両者の違いを特徴づける遺伝子を絞り込むために、機械学習手法の

一つである Elastic Net を用いました。この解析により、多数の候補の中から、代謝に関係する *PLPP2* と *CPT1A* を重要な候補遺伝子として絞り込みました。また、LSD1 が DNA 上のどこに結合しているかを調べたところ、これらの遺伝子の近くに LSD1 が結合しており、LSD1 の働きを抑えると、これらの遺伝子が働きやすい状態へ変化することが分かりました（図 2）。

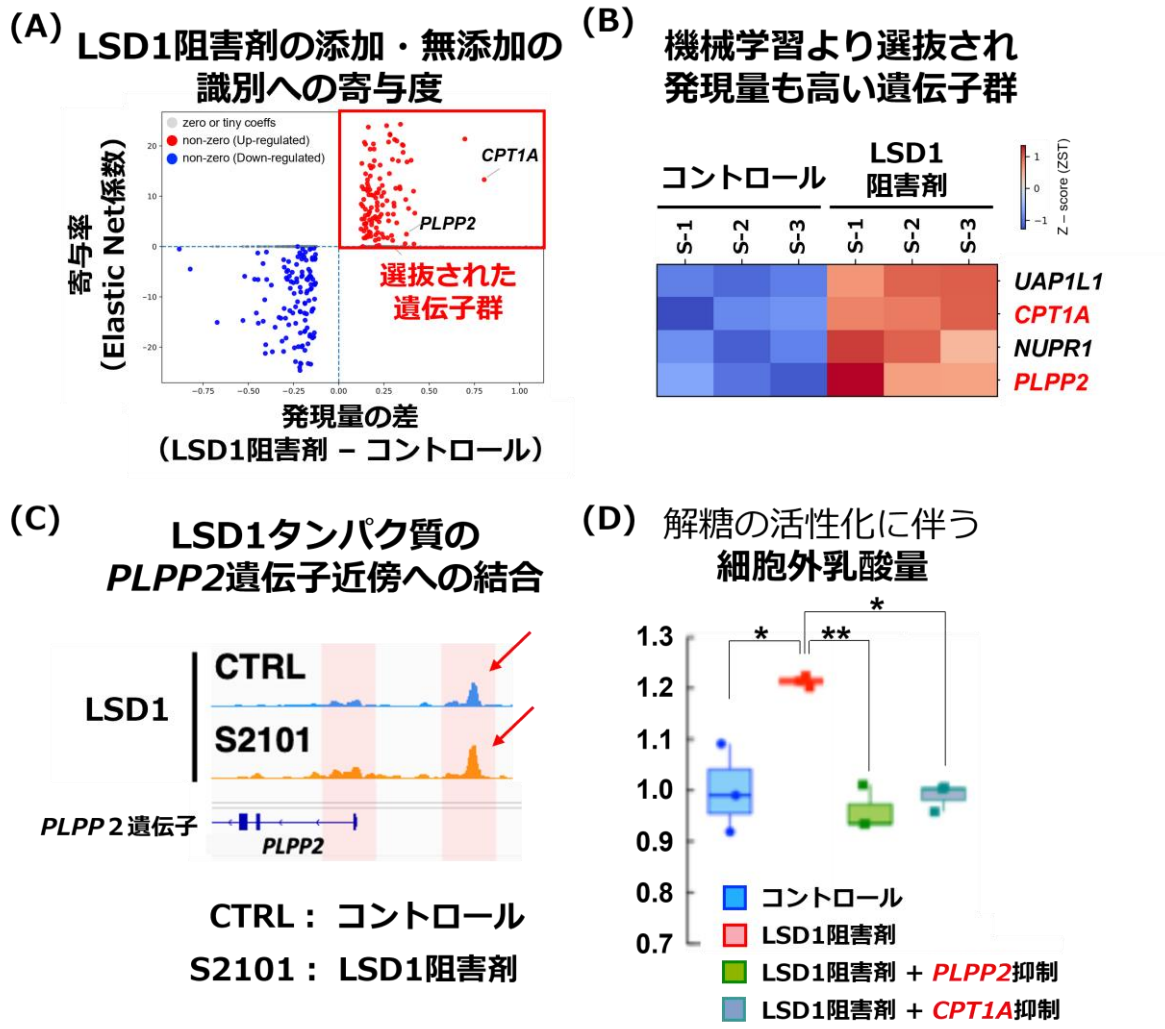


図 2　機械学習を用いた LSD1 制御遺伝子群の同定とその役割の検証

（A）機械学習手法の一つ Elastic Net を用いて、LSD1 阻害剤の添加によって発現量が増加するとともに、コントロールの細胞と LSD1 阻害剤を添加した細胞の識別に寄与する遺伝子群を選抜した（右上赤枠）。（B）機械学習で選抜され、かつ、発現量が 2 倍以上増加した遺伝子は 4 つに絞られた。そのうちエネルギー代謝に関わる遺伝子は *PLPP2* と *CPT1A* だった。（C）クロマチン免疫沈降法により *PLPP2* および *CPT1A* 遺伝子近傍への LSD1 の結合が確認された。代表例として *PLPP2* の結果を示す（赤矢印）。（D）*PLPP2* または *CPT1A* の発現抑制により、LSD1 阻害剤の添加に伴う解糖の活性化が認められなくなった。

※原論文の図を引用・改変したものを使用しています。

さらに、*PLPP2* と *CPT1A* の働きを実際の細胞で抑制し、その役割を検証しました。その結果、これらの遺伝子は、LSD1 阻害に伴う代謝の変化だけでなく、神経細胞やアストロサイトへの分化にも関わることが示されました（図 2 には代謝に関する結果のみを示しています）。以上から、LSD1 が *PLPP2* や *CPT1A* などの代謝関連遺伝子を

通じて細胞のエネルギー代謝を調節し、それが神経幹細胞の増殖や分化につながる新たな仕組みが明らかになりました。本研究は、オミクス解析、AI・機械学習、細胞実験を組み合わせることで、神経幹細胞の代謝と運命をつなぐ仕組みを明らかにした点に特徴があります。

今後の予定

今後は、LSD1 が神経幹細胞の代謝や分化を調節する仕組みをさらに詳しく調べる予定です。特に、今回見いだした *PLPP2* や *CPT1A* が細胞の代謝をどのように変化させ、それが神経細胞やアストロサイトへの分化とどのように結びついているのかを明らかにします。将来的には、ヒト神経幹細胞の代謝状態を適切に調節することで、再生医療に必要な種類の神経系細胞へと安定して分化させる技術の開発を目指します。

論文情報

掲載誌：*Stem Cell Reports*
論文タイトル：Lysine-Specific Demethylase 1 Links Metabolism to Stemness in Human Neural Stem Cells
著者：Kazutoshi Murotomi, Kazumi Hirano, Kazutaka Araki, Hiroko Ishitsuka, Daisuke Miura, Shinjiro Hino, Masakazu Namihira
DOI：https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2026.103115

用語解説

神経幹細胞

自己複製して数を増やす能力と、神経細胞やグリア細胞などへ分化する能力を持つ細胞。脳の発生や神経組織の維持に関わる。

LSD1

Lysine-specific demethylase 1 の略称。ヒストンなどのメチル基を外す反応に関わり、遺伝子の働きや細胞の分化を調節する酵素である。

アストロサイト

脳や脊髄に存在するグリア細胞の一種。神経細胞への栄養供給や、神経細胞の活動に伴って放出される物質の取り込みなどを通じて、神経細胞の働きを支えている。

ヒストン

DNA が巻き付くタンパク質で、DNA を核内に収納する役割を持つ。また、ヒストンに化学的な修飾が加わると、DNA の読み取られやすさや、遺伝子発現を調節するタンパク質の働きが変化することがある。

Elastic Net

機械学習で用いられる手法の一つで、多数の項目の中から、予測や分類に重要な項目を選び出すことができる。今回の研究では、LSD1 阻害剤を添加した細胞と添加していない細胞の違いを特徴づける遺伝子の選抜に用いた。

オミクス解析

細胞や組織に含まれる遺伝子の発現、タンパク質、代謝物などを網羅的に調べる解析手法。これらの情報を組み合わせることで、細胞の状態や生命現象を多角的に理解することができる。

クロマチン免疫沈降法

特定のタンパク質に結合する抗体を用いて、そのタンパク質が結合している DNA を取り出し、DNA のどの部分に結合しているかを調べる実験手法。

機関情報

国立研究開発法人産業技術総合研究所

https://www.aist.go.jp/

ブランディング・広報部　報道室　hodo-ml@aist.go.jp

国立大学法人熊本大学

https://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/

総務部総務課広報戦略室　sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp