

2002年10月10日  
独立行政法人 理化学研究所

## 頭にだけ脳ができるように制御している遺伝子を世界で初めて発見

### - 再生医療につながる重要な基礎研究成果として期待 -

理化学研究所（小林俊一理事長）は、プラナリアを用いて、全能性幹細胞（万能細胞）が頭部以外で脳の神経細胞に分化しないように制御している遺伝子を発見しました。発生・再生科学総合研究センター（竹市雅俊センター長）進化再生研究グループの阿形清和グループディレクターらの研究グループによる研究成果です。

今回の研究では、研究グループのメンバーである国立遺伝学研究所の遺伝情報分析研究室（五條堀孝教授）の中澤真澄博士らが単離した、プラナリアの頭部に特異的に発現する遺伝子（*ndk* 遺伝子）に注目し、解析を行いました。その結果、*ndk* 遺伝子が未知の脳の誘導因子を捕まえては万能細胞に提供していることが分かり、万能細胞を脳の神経細胞に積極的に導く新しい遺伝子であることが判明しました。すなわち、*ndk* 遺伝子の産物は、頭部の万能細胞に脳の神経細胞になることを促進するとともに、脳の誘導因子が頭部以外の部分には拡散しないようにする一人二役の働きを持っており、プラナリアは、頭部に必ず脳を再生するよう制御していることを世界で初めて明らかにしました。さらに、科学技術振興事業団・東京大学の平良眞規助教授らによって、プラナリア *ndk* 遺伝子は、カエルの初期胚においても似たような働きをすることが証明されました。

これらの成果は、全能性幹細胞を用いた再生医療の重要な基礎研究成果であり、今後の研究の展開次第によっては、ヒトの万能細胞から脳の神経細胞を作り出せる可能性を秘めており、再生科学に多大な貢献をもたらすものと期待されます。本研究成果は、英国の科学雑誌『nature』（10月10日号）に掲載されます。

### 1. 背景

原始的な動物であるプラナリアは、体をいくつかに切り離されても、その一つ一つの断片が完全な1個体に再生してしまうという高い再生能力を持つことが古くから知られています（図1、図2）。これは、“プラナリアには、どんな細胞にも分化できる全能性幹細胞（万能細胞）が全身に分布していて、この万能細胞を自由自在に操ることによって高い再生能力を発揮しているから”と考えられています。そこで、進化再生研究グループでは、再生医療の中核をなす万能細胞の増殖・分化をコントロールする方法を、このプラナリアから学ぶというスタンスで研究を進めています。今回の研究は、共同研究を行っている国立遺伝学研究所・遺伝情報分析研究室（五條堀孝教授）の中澤真澄博士らによって単離された、プラナリアの頭部に特異的に発現する遺伝子の発見に始まります。この遺伝子の機能を阻害すると、プラナリアの全身に分布している万能細胞が脳の神経細胞に分化し、全身“脳だらけ”のプラナリアができてしまいます（図3）。阿形グループディレクターらは、この遺伝子を *nou-darake* (*ndk* 遺伝子) と命名し、なぜ *ndk* 遺伝子の機能阻害をすると全身の万能細胞が脳の神経細胞に分化してしまうかの仕組みの解明を行いました。

## 2. 研究手法と成果

研究グループでは、プラナリアの頭部で働いている遺伝子 1 万個についてシークエンスを行い、約 3, 300 種類の遺伝子を同定し、その中から DNA チップを作成して頭部に特異的な遺伝子をスクリーニングしました。こうやってスクリーニングされた 30 個の遺伝子について、RNA 干渉法で遺伝子ノックダウン・プラナリアを作成し、その遺伝子機能を調べました。その中で、一番頭部に特異的な発現パターンを示した #721 遺伝子については、正常な頭部が再生された後に胴体部に異所的な眼が形成されることが観察されました。さらに詳しく調べると眼だけではなく、脳までが胴体部に異所的に形成されていることが判明し、この #721 遺伝子を *nou-darake* 遺伝子(*ndk* 遺伝子)と命名しました。また、この *ndk* 遺伝子産物の構造解析をしてみると、ヒトの FGF (線維芽細胞成長因子) \*受容体と高い相同性を示す分子であることが分かりました。ただし、高い相同性は、FGF と結合する細胞外ドメインのみに見い出され、結合後に細胞内にシグナルを送る細胞内の構造が存在しません。そこで、FGF 受容体との関係を調べるため、すでにプラナリアから単離されていた 2 種類の FGF 受容体を同時にノックダウンしたところ、“脳だらけ”の表現型が発現されなくなりました。このことは、*ndk* 遺伝子がプラナリアにおいて FGF シグナルを制御する機能があることを示唆しています。

“頭部で発現する遺伝子の機能阻害をすると、なぜ頭部以外のところにも脳が場所を選ばずにできるのでしょうか?”当初は、昔から存在が仮定されていた脳自身が分泌する脳形成の阻害因子 (脳以外のところに脳ができないようにする) が作用すると考えられました。しかしながら研究を進めていた結果、阻害因子ではなく、実は、頭部で生産されると考えられる脳の誘導因子 (現在のところ未知) を捕まえては、万能細胞の表面にある FGF 受容体に提供し、万能細胞を脳の神経細胞に積極的に導くという、新しい遺伝子であることが分かりました。すなわち、*ndk* 遺伝子産物は、脳の誘導因子を捕まえて頭部の万能細胞に提供することで、頭部の万能細胞が脳の神経細胞になることを促進しています。さらに、脳の誘導因子を捕まえることで頭部以外の部分には誘導因子が拡散しないようにもしており、プラナリアは、頭部に必ず脳を再生するように制御していることが世界で初めて明らかになりました (図 4)。

また、科学技術振興事業団の戦略的創造研究推進事業 (CREST・研究領域: 脳を知る、研究テーマ: 脳の初期発生制御遺伝子群の体系的収集と機能解析) の一環として平良眞規東京大学理学部助教授らによってなされた、プラナリア *ndk* 遺伝子のアフリカツメガエル胚への導入によっても FGF シグナルを捕まえる機能があることが分かりました。このことは、*ndk* 遺伝子は、カエル初期胚においても誘導因子と思われる物質を捕まえるという似たような働きをしていることを示しています。

## 3. 今後の展開

現在、万能細胞から必要な細胞を作り出すことが再生医療の重要な課題となっています。しかし、現在までのところ、培養している万能細胞にいろいろな薬を入れたりして錬金術的に各種の細胞を作り出しているのが現実です。本研究では、万能細胞を自在に扱っているプラナリアを使って、万能細胞の制御機構を分子レベルで

明らかにし、万能細胞から各種の細胞を体系的に作り出すことを目指しています。これらの基礎的な研究の積み重ねによって、はじめて安心して移植に用いることのできる各種幹細胞が、万能細胞から創出されるようになると期待されます。特に、今後の展開によっては、万能細胞から脳の神経細胞を誘導する因子の同定と、その制御機構の解明につながり、ヒトの万能細胞から脳の神経細胞を体系的に作り出すことに多大な貢献をするものと期待されます。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

発生・再生科学総合研究センター 進化再生研究グループ  
グループディレクター 阿形 清和

Tel : 078-306-3085 / Fax : 078-306-3085

研究推進部 今泉 洋

Tel : 078-306-3005 / Fax : 078-306-3039

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室

嶋田 庸嗣

Tel : 048-467-9271 / Fax : 048-462-4715

## <補足説明>

### ※ 繊維芽細胞成長因子(FGF)

刺胞動物、花虫類、六方サンゴ類に属するイシサンゴ。色彩は、黄（褐色）、緑、赤やそれが混じる場合が多い。日本近海を含め、インド洋、太平洋に分布する。



図1 プラナリアの写真。

体長は1～2cm。綺麗な川の石の下などに棲む。

頭部と胴体部があり、頭部には眼が、胴体部の腹側には咽頭（口）がある。体の内部は脳、神経、消化管、筋肉等の構造があり、これらの構造を持つ動物の中では一番原始的な扁形動物門に分類される。



図2 プラナリアは身体を細かく切られても（左）、それぞれの断片が1週間ほどでそれぞれ1個体に再生する（右）。



図3 プラナリアの脳を染めたもの（黒く染まっているところが脳）

左：正常なプラナリア。頭の部分に脳がある。

右：*ndk* 遺伝子の機能を阻害したプラナリア。頭以外にも体のあちこちに脳ができて  
いる。

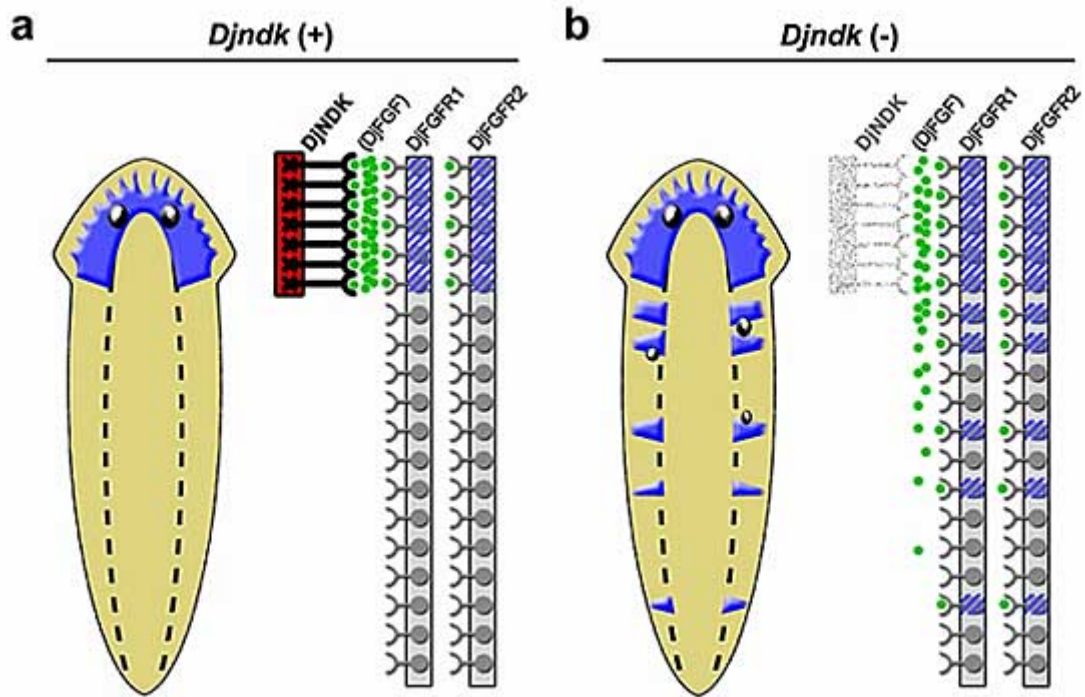


図4 *ndk* 遺伝子による脳の分化の制御モデル

- ndk* 遺伝子の産物（赤）が脳の誘導因子（緑）を捕まえて万能細胞（灰色）に提供することにより、頭部の万能細胞が脳に分化する（青い斜線）。誘導因子は胴体部には拡散していかないため、胴体部の万能細胞は脳に分化しない。
- ndk* 遺伝子の機能を阻害すると、誘導因子は *ndk* 遺伝子の産物に捕まらずに胴体部の方にも拡散していくため、胴体部の万能細胞も脳に分化する。