



# プレスリリース

Press Release

Date : 2018. 9.28

表題 :

## 神経幹細胞の増殖に働く遺伝子を発見

### ～細胞内品質管理システムの新たな役割～

人の体を構成する細胞の表面は**細胞膜**で覆われています。この細胞膜の上には様々なタンパク質が存在しており、細胞外からの栄養の吸収や情報伝達などの多くの役割を担っています。このような細胞膜で働くタンパク質はまず細胞の中にある**小胞体**で作られ、その後、**ゴルジ体**を通して**細胞膜**へと輸送されます。しかしながら、この過程でタンパク質に異常があったり、組み立てに失敗してしまったタンパク質は小胞体から出られなくなったり、分解（壊されて）されて再利用されます。つまり、細胞内には不良タンパク質を細胞膜に送らないようにする**品質管理システム**が存在します。

この度、群馬大学生体調節研究所細胞構造分野の佐藤健 教授、原太一 元准教授（現早稲田大学 教授）らの研究グループは、**Rer1** というタンパク質がゴルジ体における品質管理システムを制御することにより、神経細胞の元となる神経幹細胞の増殖とその量を維持し、大脳皮質の形成に働くことを発見しました。

Rer1 はゴルジ体に存在し、異常なタンパク質や組み立てに失敗したタンパク質を小胞体に送り返す役割をしています。本研究では、この Rer1 を欠損した細胞及びマウスを作製し、哺乳類における生理機能を解析しました。その結果、Rer1 が欠損すると細胞膜タンパク質の一種である  **$\gamma$ -セクレターゼ** の一部が組み立て完了前に小胞体以降に搬出されてしまい、不良品としてリソソーム（タンパク質の分解場）へと輸送され分解されることが明らかとなりました（**図1**）。 $\gamma$ -セクレターゼは脳の作られる時期において神経幹細胞の増殖や維持に働く **Notch 経路** を制御することが知られています。Rer1 をマウスの脳形成時に欠損させると、脳内の  $\gamma$ -セクレターゼ量が減少して Notch シグナルの活性が低下し、その結果、神経幹細胞の量が減少し、脳の形成に異常が観察されました（**図1**）。このようなマウスは様々な行動異常を示すことから、Rer1 による  $\gamma$ -セクレターゼの品質管理が、正常な脳の形成や動物の行動を司る高次脳機能に必須の重要な役割であることが明らかになりました（**図2**）。

本研究により、Rer1 によるゴルジ体品質管理システムが  $\gamma$ -セクレターゼなどの正しい組み立てを制御することにより、神経幹細胞の増殖・維持に働くことが分かり

ました。一方、 $\gamma$ -セクレターゼはアルツハイマー病の原因の1つである $\beta$ アミロイドの産生に働くことが知られています。また、個体発生や幹細胞維持に機能する Notch シグナルの異常は、神経疾患やガンを含めた様々な疾患を引き起こすことが知られています。このことから、今回の成果は、 $\gamma$ -セクレターゼの関係する疾患の発症機構の解明や神経幹細胞を用いた治療法開発への応用が期待できます。

本研究成果は米国科学誌「**PLOS Genetics**」(プロス・ジェネティクス)に掲載されます。

#### 公開期日等

論文名：**Rer1-mediated quality control system is required for neural stem cell maintenance during cerebral cortex development**

(Rer1 依存的な品質管理システムは脳皮質の発達において神経幹細胞の維持に重要である)

論文著者：原太一 (1 群馬大 細胞構造分野 (2009 年~2017 年 3 月), 2 現 早稲田大学 人間科学学術院), 前島郁子 (1)、阿久澤共子 (1)、平井里香 (1)、小林久江 (1)、塚本智史 (3)、角田美香 (1)、大野あぐり (2)、山越正汰 (2)、及川哲志 (2)、(佐藤健 (責任著者、群馬大 細胞構造分野))

Taichi Hara<sup>1,2</sup>, Ikuko Maejima<sup>1</sup>, Tomoko Akuzawa<sup>1</sup>, Rika Hirai<sup>1</sup>, Hisae Kobayashi<sup>1</sup>, Satoshi Tsukamoto<sup>3</sup>, Mika Tsunoda<sup>1</sup>, Aguri Ono<sup>2</sup>, Shota Yamakoshi<sup>2</sup>, Satoshi Oikawa<sup>2</sup> and Ken Sato<sup>1</sup>

#### 所属

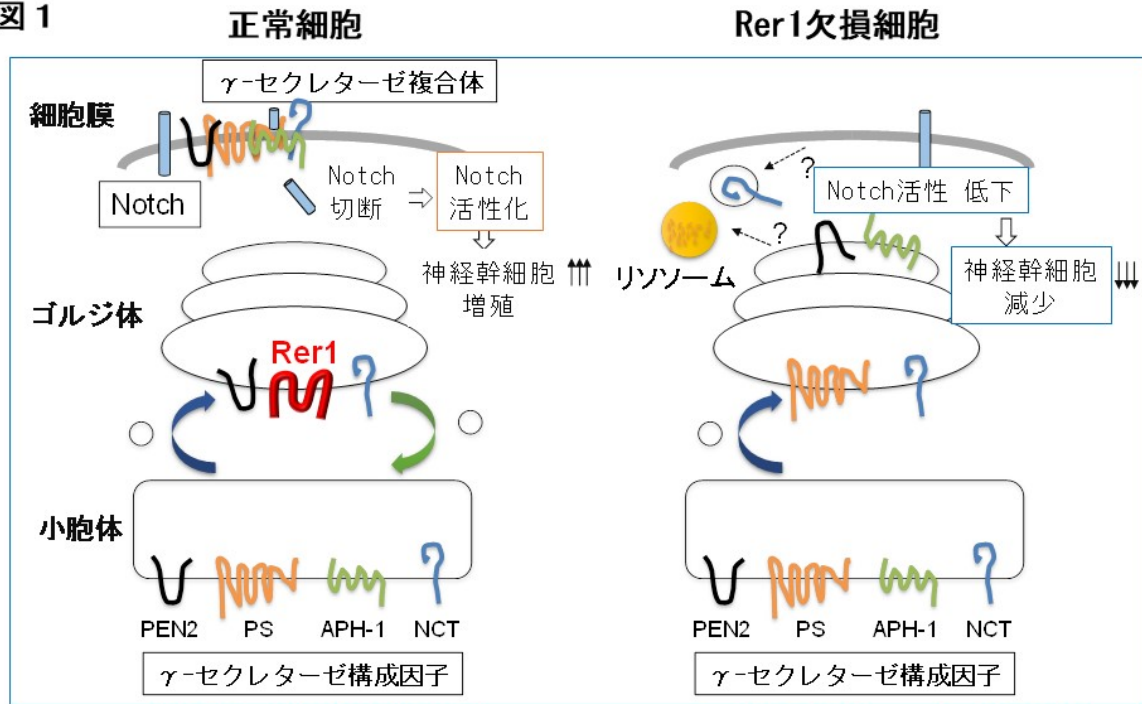
- 1) 国立大学法人群馬大学 生体調節研究所 細胞構造分野
- 2) 早稲田大学、人間科学学術院
- 3) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 技術安全部

公開日：日本時間 9 月 28 日 午前 4 時 (米国東部時間 9 月 27 日, 午後 2 時)

本研究は公益財団法人 上原記念生命科学財団, 公益財団法人 武田科学振興財団、日本学術振興会 科研費のご支援のもとに行いました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

本件に関するお問い合わせ先：

図 1



4種のタンパク質が合体してから細胞膜へと輸送される

Rer1がないとリソソームへと輸送され、分解される

Rer1が欠損すると $\gamma$ -セクレターゼがリソソームで分解される。その結果、Notchの活性が低下し神経幹細胞の増殖が抑制される。

図2

**Rer1は神経幹細胞の増殖を制御して脳の形成にはたらく**

