

様 式 C - 7 - 1

令和元年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	1 4 6 0 3
研究 代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	准教授		
	氏名	笹井 紀明		

1．研究種目名

基盤研究(B)(一般)

2．課題番号

17H03684

3．研究課題名

神経前駆細胞の質的・量的変化とそのバランスを制御する分子メカニズムの解明

4．研究期間

平成29年度～令和元年度

5．領域番号・区分

-

6．研究実績の概要

中枢神経系の発生においては、モルフォゲンによる位置情報と細胞増殖を制御するシグナル経路は共役して分化が進展する。特に、神経前駆細胞のうち、増殖は各領域で異なり、その結果として各領域の大きさや細胞数が決定されていく。

中枢神経器官において、底板領域はそれ自体がモルフォゲンを産出し、器官全体の形態や神経細胞のガイダンスなどに寄与する部分であり、また増殖効率が他の領域に比べて著しく低いという特徴を持つ。

研究代表者らは、モルフォゲンの1つであるソニック・ヘッジホッグ（Sonic Hedgehog: Shh）が底板領域細胞の運命決定に必須の役割を果たすことを利用して、Shhが誘導する底板領域特異的に発現する転写因子FoxA2の機能に着目した。FoxA2の強制発現により、細胞増殖が抑制されることが明らかになり、FoxA2が底板領域の増殖効率を決定することが明らかになった。さらに、網羅的発現解析からFoxA2の下流でmTORシグナルの負の制御因子RNF152が発現することが明らかになった。実際にRNF152を強制発現すると細胞増殖がブロックされ、さらにRNF152の機能阻害により、底板領域で細胞の異常増殖が見られた。これらの結果から、Shhシグナルの下流で発現する転写因子FoxA2がmTORシグナルを制御することにより、底板領域特異的な細胞増殖の効率が決定されることが明らかになった。この結果は、モルフォゲンによる前駆細胞の運命決定と増殖効率が相関をもつことを示唆している。

このほか、神経幹細胞に発現する膜タンパク質Prominin-1がカルシウム作動性の塩化物イオンチャネルであることを証明した。

7．キーワード

神経管 前駆細胞 シグナル活性 ソニック・ヘッジホッグ 胚性幹細胞

8．現在までの進捗状況

区分
理由
令和元年度が最終年度であるため、記入しない。

2 版

## 9. 今後の研究の推進方策

令和元年度が最終年度であるため、記入しない。

## 10. 研究発表（令和元年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著論文 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sasai N, Toriyama M, Kondo T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Hedgehog Signal and Genetic Disorders.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 1103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fgene.2019.01103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hori A, Nishide K, Yasukuni Y, Haga K, Kakuta W, Ishikawa Y, Hayes MJ, Ohnuma SI, Kiyonari H, Kimura K, Kondo T, Sasai N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Prominin-1 Modulates Rho/ROCK-Mediated Membrane Morphology and Calcium-Dependent Intracellular Chloride Flux.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-52040-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kadoya M, Sasai N.	4. 巻 13
2. 論文標題 Negative Regulation of mTOR Signaling Restricts Cell Proliferation in the Floor Plate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2019.01022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yatsuzuka A, Hori A, Kadoya M, Matsuo-Takasaki M, Kondo T, Sasai N.	4. 巻 146
2. 論文標題 GPR17 is an essential regulator for the temporal adaptation of sonic hedgehog signalling in neural tube development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 pii: dev176784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.176784.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西（堀）晶子，井上亜美，渡邊仁美，近藤玄，廣田圭司，笹井紀明
2. 発表標題 CDK18はGli3のリン酸化を介してSonic Hedgehog経路を調節する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minori Kadoya, Noriaki Sasai
2. 発表標題 Region-specific inactivation of mTOR signal and the regulation of cell proliferation
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊静香，小林由佳，白井学，木村和博，笹井紀明
2. 発表標題 遺伝性眼疾患の原因遺伝子Prominin-1の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

2 版

1. 発表者名 八塚敦輝, 西(堀) 晶子, 角谷美典, 高崎(松尾) 真美, 近藤亨, 笹井紀明
2. 発表標題 神経管発生におけるGタンパク共役型受容体GPR17によるSonic Hedgehogシグナルへの負の制御機構
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kadoya Minoru, Noriaki Sasai
2. 発表標題 Region-specific inactivation of mTOR signal and the regulation of cell proliferation
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Agnes Lee Chen Ong, Manabu Shirai and Noriaki Sasai
2. 発表標題 Polyhomeotic homolog 1 regulates the formation of optic cup-like organoids
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小木曽力, 大城樹実, 笹井 紀明
2. 発表標題 新規ヘリカーゼ因子ERCC6L2の神経発生における役割の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西徹, 山崎勤, 中野敬介, 長塚仁, 杉野哲造, 笹井紀明
2. 発表標題 ヒト間葉系幹細胞由来神経分化型新規幹細胞の単離と神経障害治療への応用
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsuki Yatsuzuka, Akiko Hori-Nishi, Minoru Kadoya, Toru Kondo and Noriaki Sasai
2. 発表標題 The G-protein coupled receptor GPR17 is an essential component of the negative feedback loop of the sonic hedgehog pathway in the neural tube development
3. 学会等名 第52回日本発生生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsuki Yatsuzuka, Akiko Hori, Minoru Kadoya, Mami Matsuo-Takasaki, Toru Kondo and Noriaki Sasai
2. 発表標題 GPR17 is an essential regulator for the temporal adaptation of Sonic Hedgehog signaling in neural tube development
3. 学会等名 BSCB/BSDB Joint Annual Spring Meeting 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minoru Kadoya and Noriaki Sasai
2. 発表標題 mTORC1 signaling pathway determines the floor plate cell number during the neural tube development
3. 学会等名 BSCB/BSDB Joint Annual Spring Meeting 2019
4. 発表年 2019年

【研究代表者・所属研究機関控】

日本学術振興会に紙媒体で提出する必要はありません。

2 版

〔図書〕 計0件

1 1 . 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件 / うち取得0件）

1 2 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

1 3 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

1 4 . 備考

-