

神経幹細胞から神経細胞への分化過程で変化する糖鎖構造の制御メカニズム

幹細胞から様々な細胞が分化する過程では、細胞表面にある糖鎖の構造も大きく変化する。さらに、その糖鎖構造の変化は幹細胞から特定の細胞に分化する過程に重要な役割を果たす。私達は、特に神経幹細胞・前駆細胞から神経細胞が分化する過程で変化する糖鎖構造に着目し、その糖鎖構造の形成がどのように制御されているかに興味をもって研究をおこなった。しかし、その制御機構はほとんどわかっていなかったため、まず神経特異的糖鎖を生成するのに必要な遺伝子の網羅的スクリーニングを行うことにした。その際、培養系ではなく、実際の生体を用いてスクリーニングをおこなうために、生体を用いたスクリーニングが可能なショウジョウバエを利用することにした。

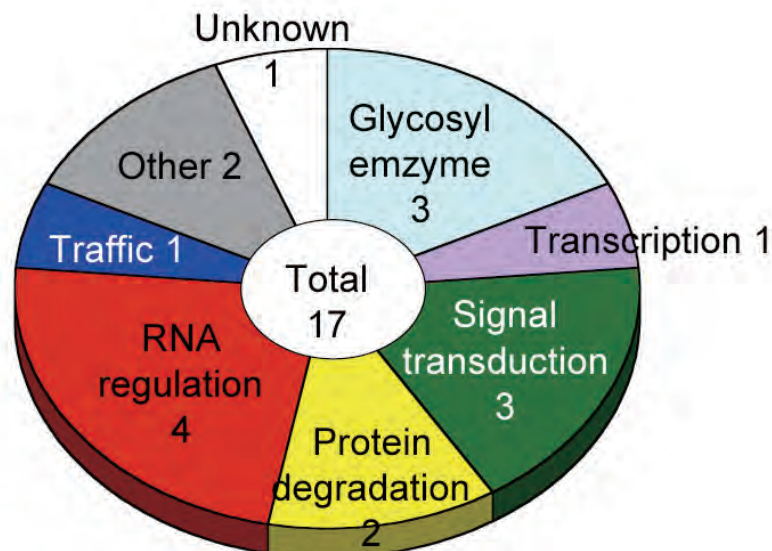
まず、神経特異的糖鎖がどのような役割を果たしているかについて解析をおこなった。神経特異的糖鎖を合成する酵素がわかっていたので、その酵素遺伝子の変異体を解析した結果、脳・神経節の形状が異常になることが観察され、その糖鎖の重要性が示された。

私達は、ショウジョウバエの個体でRNAiを引き起こすためのシステムを用い、6000以上の遺伝子について、任意の発生段階の組織でノックダウンできるライブラリーを構築した。そのライブラリーを用い、分化した神経細胞で6000以上の遺伝子をノックダウンし、神経特異的糖鎖が異常になる遺伝子をスクリーニングした。その結果、神経特異的糖鎖の生成に関与する17遺伝子を同定することに成功した。それらの遺伝子を予測される機能ごとに分類したところ、糖修飾酵素群、転写因子群、シグナル伝達蛋白質群、タンパク質分解関連蛋白質群、RNA結合蛋白質群、小胞輸送関連蛋白質群などが同定できた(図)。これらの遺伝子群の中で、最も属する遺伝子数が多かったRNA結合蛋白質群に着目し、それらがどのように神経特異的糖鎖の生成を制御しているか、解析を進めた。その結果、神経特異的糖鎖の合成酵素のmRNAが、核内から細胞質へ輸送される過程で制御されていることがわかり、さらにその酵素のmRNAを選択的に核外へ輸送する蛋白質を同定することに成功した。これらの成果は、神経幹細胞から神経細胞に分化する際に、特定のmRNAの核外輸送が制御されていることを示唆しており、非常に興味深い結果であった。



後藤 聡

GCOE 講師 →
立教大学理学部生命理学科



代表論文

Identification of genes required for neural-specific glycosylation using functional genomics. Yamamoto-Hino,M., Kanie,Y., Awano,W., Aoki-Kinoshita,K.F., Yano,H., Nishihara,S., Okano,H., Ueda,R., Kanie,O. and *Goto,S.* PLoS Genetics, *6, e1001254 (2010)
DOI: 10.1371/journal.pgen.1001254