

## 細胞の個性を胚葉を越えるまで書き換えー脳内免疫担当細胞からニューロンの作製に成功

研究者所属・職名：  
九州大学・大学院医学研究院・教授

ふりがな なかしま きんいち

氏名：中島 欽一

主な採択課題：

- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「個性を創発する神経幹細胞におけるエピジェネティックメモリーとその制御」\(2016-2020\)](#)

分野：神経科学、エピジェネティクス

キーワード：ミクログリア、ニューロン、ダイレクトリプログラミング、NeuroD1、ヒストン修飾

### 課題

#### ●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

脊髄損傷や脳梗塞などによって神経回路が傷つき失われると、神経機能が障害される。神経機能回復のためには、新しいニューロンを損傷部位に供給することで、失われた神経回路を再構築する必要がある。ミクログリアは、神経損傷部位に集積して死細胞を除去する性質がある免疫担当細胞だが、通常はニューロンへ変化することはない。しかし我々はこのミクログリアをニューロンへと変化させることができれば、損傷部位に新しくニューロンを供給することができるのではないかと考えた。

#### ●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

我々はまず、脳から取り出したミクログリアを培養皿の上でニューロンへと変化させることのできる因子を探索した。その結果、NeuroD1と呼ばれる転写因子を発現させることで、効率よくニューロンへと変化させられることを発見した。また、次世代シーケンサーを用いた解析などにより、そのメカニズムも明らかにした。さらに、ミクログリア特異的遺伝子プロモーターの下流でNeuroD1を発現させるウイルスを脳内に注入することにより、生体内でもミクログリアからニューロンへと変化させられることを示した。

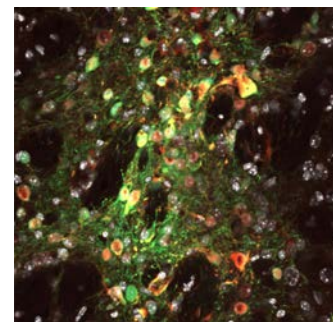


図1 脳内で新しく供給されたニューロン（黄色）

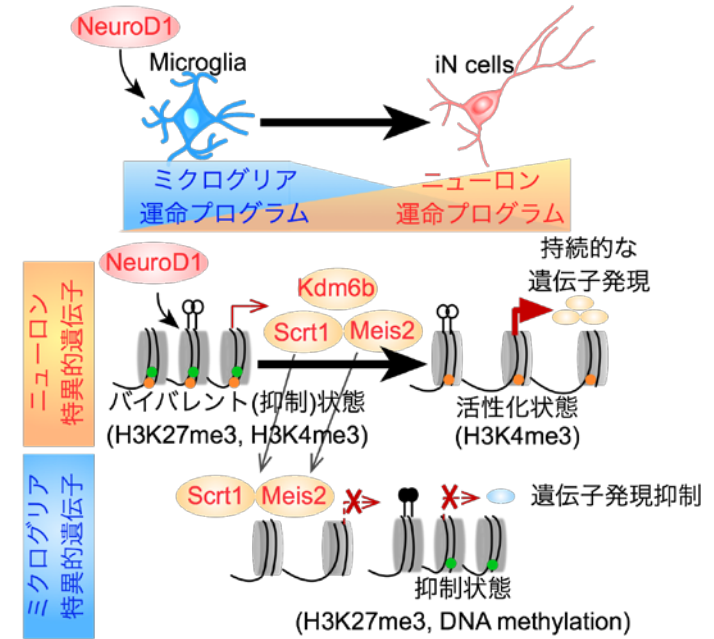
## 細胞の個性を胚葉を越えるまで書き換え—脳内免疫担当細胞からニューロンの作製に成功

### 研究成果

#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

我々は、脳の発生過程でニューロン産生に関わる重要な遺伝子であるNeuroD1をマイクログリアへ導入すると、マイクログリアの運命制御に関わるエピジェネティクスの書き換えが起こり、結果としてニューロンへのダイレクトリプログラミングが誘導されることを明らかにした。人為的操作により作製されたニューロンは、既存のニューロンと類似した遺伝子発現パターンを示すだけでなく、脳内でもシナプスを形成することで神経回路に組み込まれ、自発的な神経活動を行った。このように、作製したニューロンは生体のニューロンと同様の性質を有していることがわかった。

図2 (右図) ミクログリアからニューロンへのダイレクトリプログラミング機構のモデル  
NeuroD1はマイクログリア内のバイバレント状態にあるニューロン特異的遺伝子に結合し、ニューロン運命プログラムを発動する。ニューロン特異的遺伝子の中には転写抑制因子 (Scrt1やMeis2) も含まれ、それらはマイクログリア特異的遺伝子発現に関わる転写因子の遺伝子を抑制し、マイクログリア運命プログラムを止める。



### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

今回我々は、非損傷脳内のマイクログリアにNeuroD1を発現させることでニューロンへと変化させ、新しくニューロンが供給できることを示した。今後は、脳梗塞や脊髄損傷モデル動物中枢神経系組織でも同様にマイクログリアからニューロンへのダイレクトリプログラミングを誘導できること、及びその結果として損傷神経機能が回復できることを示すことで、新しい中枢神経系傷害治療法の開発が期待できる。

図3 (右図) ミクログリアからニューロンへのダイレクトリプログラミングによる脳梗塞後の神経機能回復イメージ

