

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会他
名古屋教育医療記者会、名古屋教育記者会と同時発表

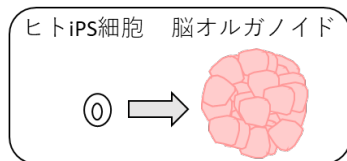
公立大学法人 名古屋市立大学
国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

細胞の小さな「アンテナ」が、脳領域の形成を制御することを発見 -ヒト脳オルガノイドで一次繊毛シグナルの働きを解明-

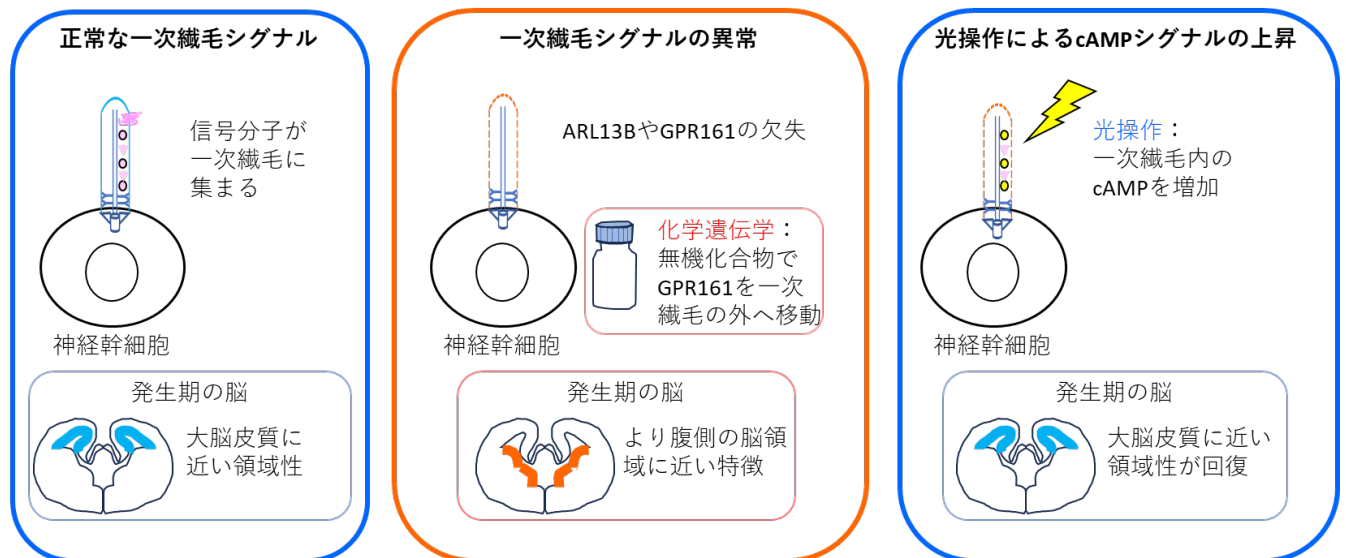
Nature Communications 2026年5月22日掲載

研究成果の概要

公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科細胞生化学分野の嶋田逸誠講師、橋本寛助教、加藤洋一教授、国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学未来社会創造機構 量子化学イノベーション研究所・大学院工学研究科生命分子工学専攻の清中茂樹教授、堂浦智裕講師、国立精神・神経医療研究センターの伊藤雅之研究員らの研究グループは、ヒトiPS細胞^{*1}から作製した脳オルガノイド^{*2}を用いて、神経幹細胞^{*3}の一次繊毛^{*4}シグナルが、ヒト脳発生の初期における細胞の領域性^{*5}に重要であることを明らかにしました。



一次繊毛シグナルで変わる神経幹細胞の領域性



一次繊毛は、細胞表面から1本だけ伸びる小さな突起で、細胞外からの信号を受け取る「アンテナ」のような構造です。本研究では、神経幹細胞の一次繊毛に、細胞の性質を調節する分子が集まっていることを見いだしました。さらに、一次繊毛に存在する分子「ARL13B^{*6}」や「GPR161^{*7}」を失わせると、神経幹細胞は大脳皮質^{*8}に近い領域性を弱め、より腹側の脳領域^{*9}に近い特徴を示しました。

また、光操作^{※10}により一次繊毛内の cAMP^{※11} シグナルを高めると、GPR161 を失ったことで変化した神経幹細胞の性質が回復しました。さらに、化学遺伝学^{※12} を用いて GPR161 を一次繊毛の外へ移すと、神経幹細胞の性質が変化しました。これらの結果から、一次繊毛内の分子の位置や信号が、神経幹細胞の領域性を調節することが示されました。

本研究は、ヒト脳発生の初期に神経幹細胞の領域性がどのように決まるのかを理解するうえで、新たな手がかりとなる成果です。また、一次繊毛の異常と関連する疾患で、脳発生に異常が生じる仕組みの理解にもつながることが期待されます。

研究のポイント

- ・ヒト脳オルガノイドを用いて、神経幹細胞の一次繊毛シグナルを解析しました。
- ・ARL13BやGPR161などの一次繊毛分子が失われると、神経幹細胞は大脳皮質に近い領域性を弱め、より腹側の脳領域に近い特徴を示しました。
- ・光操作により一次繊毛内の cAMP シグナルを高めると、GPR161 欠損により変化した神経幹細胞の性質が回復しました。
- ・化学遺伝学により GPR161 を一次繊毛の外へ移すことで、一次繊毛内における GPR161 の位置が神経幹細胞の性質を左右することを示しました。

研究の背景

ヒトの脳では、発生の早い時期に、神経幹細胞がそれぞれの脳領域に応じた性質を獲得します。大脳皮質は、発生初期の「終脳」と呼ばれる領域から形成されます。この過程では、神経細胞のもとになる神経幹細胞が、どの脳領域に近い性質を持つかが重要です。しかし、ヒトの神経幹細胞が大脳皮質に近い領域性をどのように維持しているのかは、十分には明らかになっていませんでした。研究グループは、神経幹細胞の表面にある「一次繊毛」に注目しました。一次繊毛は、細胞外からの信号を受け取る細胞の小さな器官です。これまで、身体や脳の発生を調節し、その異常は形成障害を引き起こすことが知られていましたが、ヒト神経幹細胞で一次繊毛がどのような役割を担うのかは、よく分かっていませんでした。

研究の成果

研究グループはまず、ヒト iPS 細胞から終脳オルガノイド^{※13} を作製し、大脳皮質に近い背側の領域性を示す神経幹細胞を解析しました。このオルガノイドには、発生期の脳にみられる脳室帯^{※14} に似た構造が形成され、免疫染色や電子顕微鏡^{※15} 観察により、神経幹細胞に一次繊毛が存在することを確認しました。次に、一次繊毛に集まるタンパク質を標識し、質量分析で網羅的に解析しました。その結果、一次繊毛には、細胞内の信号伝達を調節する分子が多く集まっていることが明らかになりました。

次に、一次繊毛に存在する ARL13B や GPR161 を欠損させた脳オルガノイドを作製しました。その結果、神経幹細胞では大脳皮質に近い背側の性質が弱まり、より腹側の脳領域に近い性質が現れました。特に GPR161 を失った場合には、ソニックヘッジホッグシグナル^{※16} の抑制が弱まり、神経幹細胞の性質が腹側へ傾くことが示されました。

さらに、GPR161 欠損によって生じた腹側化を回復できるかを解析しました。cAMP シグナルを増加させる薬剤を加えると、神経幹細胞の腹側化が抑えられ、大脳皮質に近い背側の性質が回復しました。さらに、光に反応して cAMP を作る分子を用い、一次繊毛内の cAMP シグナルを光で高めると、GPR161 欠損オルガノイドで生じていた腹側化が抑えられました。最後に、化学遺伝学を用いて GPR161 を一次繊毛の外へ移す実験を行いました。薬剤により GPR161 を一次繊毛から移動させると、神経幹細胞の性質が腹側へ傾きました。この結果から、GPR161 が一次繊毛内に位置すること自体が、背側・腹側^{※17}の領域性を決める要素であることが示されました。

以上の結果から、一次繊毛内の分子配置と cAMP シグナルが、ソニックヘッジホッグシグナルを介して、ヒト神経幹細胞の背側・腹側の領域性を調節することが明らかになりました。

研究の意義

本研究により、一次繊毛が細胞表面の単なる突起ではなく、ヒト脳発生の初期段階で神経幹細胞の領域性を調節する信号の場であることが示されました。一次繊毛の異常は、繊毛病や精神発達遅延などの疾患の原因であることが知られています。本研究の成果は、こうした疾患で脳発生成に異常が生じる仕組みを理解するための手がかりになるだけでなく、治療法開発の足掛かりになります。

今後の展開

今後、研究グループは、一次繊毛に関連する遺伝子変異をもつ脳オルガノイドを用いて、一次繊毛の異常がヒト脳発生成にどのような影響を及ぼすのかを詳しく解析します。これにより、一次繊毛に関連する疾患で脳発生成に異常が生じる仕組みの理解が進むことが期待されます。

用語説明

※1: ヒト iPS 細胞

ヒトの体の細胞から作られる細胞で、さまざまな種類の細胞へ変化できる性質を持ちます。本研究では、脳オルガノイドを作製するために用いました。

※2: 脳オルガノイド

ヒト iPS 細胞などから作製する小さな 3 次元組織です。脳発生成の一部を実験室で再現できる研究モデルとして用いられます。

※3: 神経幹細胞

神経細胞のもとになる細胞です。発生の脳で増殖しながら、さまざまな神経細胞やグリア細胞を生み出します。

※4: 一次繊毛

細胞の表面から 1 本だけ伸びる「アンテナ」のような構造をした細胞小器官です。

※5: 領域性

発生成中の細胞が、どの脳領域に近い性質を持つかを示す言葉です。本研究では、神経幹細胞が大脳皮質に近い背側の性質を示すのか、より腹側の脳領域に近い性質を示すのかを解析しました。

※6: ARL13B

一次繊毛に存在する分子の一つです。本研究では、ARL13B を失わせると、一次繊毛の形や分子配置が変化し、神経幹細胞の背側・腹側の領域性にも変化が生じました。

※7: GPR161

一次繊毛に存在する受容体の一つです。GPR161 は、cAMP シグナルやソニックヘッジホッグシグナルの調節に関連します。本研究では、GPR161 を失わせた場合や一次繊毛の外へ移した場合に、神経幹細胞の性質が腹側へ傾くことを示しました。

※8: 大脳皮質

大脳の表面にある部分です。感覚、運動、記憶、思考などに関連します。本研究では、神経幹細胞が大脳皮質に近い領域性を示す仕組みに注目しました。

※9: より腹側の脳領域

発生期の脳では、背側と腹側でできる細胞の種類が異なります。腹側には、腹側終脳、腹側前脳、視床下部原基などが含まれます。本研究では、一次繊毛シグナルの変化により、神経幹細胞がより腹側の脳領域に近い性質を示しました。

※10: 光操作

光に反応する分子を使い、細胞内の信号を操作する方法です。本研究では、一次繊毛内の cAMP シグナルを高めるために用いました。

※11: cAMP

細胞内で情報を伝える小さな分子です。本研究では、cAMP を増やす薬剤や、光に反応して cAMP を作る分子を用いて、神経幹細胞の領域性を補正できるかを調べました。

※12: 化学遺伝学

特定の薬剤に選択的に応答するように設計した分子を薬剤で操作する方法です。本研究では、薬剤を用いて GPR161 を一次繊毛の外へ移し、GPR161 の位置が神経幹細胞の領域性に与える影響を調べました。

※13: 終脳オルガノイド

脳オルガノイドのうち、将来の大脳皮質などを含む「終脳」に近い性質を再現するモデルです。本研究では、神経幹細胞の背側・腹側の領域性を調べるために用いました。

※14: 脳室帯

発生期の脳で、神経幹細胞が多く集まる領域です。神経細胞が生み出される出発点となる場所です。

※15: 電子顕微鏡

通常の光学顕微鏡よりも細かい構造を観察できる顕微鏡です。本研究では、神経幹細胞にある一次繊毛の構造を確認するために用いました。

※16: ソニックヘッジホッグシグナル

脳や体の発生で、細胞の性質を決める信号の一つです。発生期の脳では、細胞を腹側の性質へ向かわせる働きがあります。本研究では、GPR161 を失わせると、この信号の抑制が弱まり、神経幹細胞の性質が腹側へ傾くことが示されました。

※17: 背側・腹側

発生期の脳における位置を表す言葉です。背側は脳皮質に近い領域を含み、腹側は脳皮質とは異なる脳領域につながる領域を含みます。本研究では、神経幹細胞の性質が背側から腹側へ傾くかどうかを調べました。

【研究助成】

日本学術振興会 科学研究費助成事業 (JP21K07803、JP24K02425、JP20K16157、JP24H02265、JP24H00492、JP24K21823、JP20K21584)

日本医療研究開発機構 (AMED) (JP24zf0127012)

科学技術振興機構 (JST) 次世代研究者挑戦的研究プログラム (JST SPRING)

基礎生物学研究所 共同利用研究 (24NIBB460)

公益財団法人 大幸財団

公益財団法人 堀科学芸術振興財団

公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団

公益財団法人 武田科学振興財団

公益財団法人 日東学術振興財団

iPS アカデミアジャパン株式会社 iPS アカデミアジャパン研究助成

株式会社リバネス リバネス研究費 池田理化賞

名古屋市立大学特別研究奨励費 (2013009)

名古屋市立大学卓越研究グループ支援事業 (2401101)

【論文タイトル】

Light- and chemical-induced ciliary signaling governs dorsal/ventral regionalization of human telencephalic organoids

【著者】

嶋田 逸誠^{1,*}, 後藤 あかり¹, 橋本 寛¹, 井上 始², 菅原 巧人², 堂浦 智裕², 藤田 翼¹, 岩田 駿昂¹, 新本 莉子¹, 高瀬 弘嗣³, 伊藤 雅之⁴, 清中 茂樹^{2,5}, 加藤 洋一^{1,*} (*共責任著者)

【所属】

1. 名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生化学分野
2. 名古屋大学大学院工学研究科 生命分子工学専攻
3. 名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター
4. 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 病態生化学研究部
5. 名古屋大学 未来社会創造機構 量子化学イノベーション研究所

【掲載学術誌】

学術誌名 Nature Communications

DOI 番号 : 10.1038/s41467-026-73505-2

【特許情報】

特許番号 : 特開 2025-048585

発明の名称 : 背側脳オルガノイドの製造方法およびその利用

発明者 : 嶋田 逸誠 , 加藤 洋一

出願人/特許権者 : 公立大学法人名古屋市立大学

公開日 (公表日) : 2025 年 04 月 03 日