

報道関係各位

2022年8月16日
東京医科大学

摂食抑制ニューロンの産生制御シグナルを解明 — メタボリックシンドローム予防へ向けた新たな展開 —

【概要】

メタボリックシンドロームは心筋梗塞や脳卒中などを引き起こす最も大きな健康・社会問題の一つです。その発症には食事量が深く関係し、摂食を抑制するプロオピオメラノコルチン(POMC)発現ニューロンの産生低下がメタボの一因として知られています。

東京医科大学（学長：林 由起子／東京都新宿区）組織・神経解剖学分野（主任教授：高橋宗春）大山恭司准教授、金城ありさ、中村剛（ともに同大学医学科第5学年）の研究グループは、英国 Sheffield 大学 Place 博士、Manning 博士、米国 Johns Hopkins 大学 Kim 博士と日英米共同プロジェクトを推進し、その結果、ソニックヘッジホッグ(SHH) とノッチ(NOTCH)タンパク質が、POMC ニューロン産生維持のカギを握るシグナル伝達因子であることを明らかにしました。

本研究の成果は、国際神経科学専門誌である「Frontiers in Neuroscience」に、2022年8月11日（日本時間）掲載されました。本研究の成果をもとに、摂食抑制 POMC ニューロンを維持することにより食欲を制御し、メタボ発症を防ぐ、という新しい予防法の確立が期待されます。

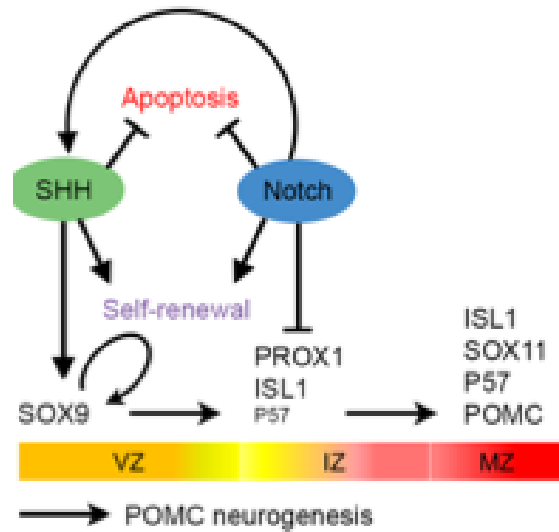
【本研究のポイント】

脳の発生において、脳室帯(VZ)に存在する神経幹細胞は、中間帯(IZ)において神経前駆細胞、辺縁帯(MZ)においてニューロンへと分化します。我々は、こうした分化の過程と発生過程における上皮-間葉転換 (EMT) との類似点に着目しました。そこで EMT 関連転写因子発現の経時的变化を、我々が確立したニワトリ胚視床下部シングルセルトランスクリプトームデータベース (Kim et al. Cell Rep, 2022) を用いて解析しました。その結果、以下の点を明らかにしました。

- (1) VZ に EMT 関連転写因子 SOX9、IZ に PROX1 と ISL1、MZ に ISL1 と SOX11 が順次発現する。
- (2) SHH および NOTCH シグナルがこれら転写因子の発現を制御し、神経幹細胞の増殖・維持、また、POMC ニューロン産生を制御する。

SHH と NOTCH による POMC ニューロン産生制御（下図）

- ① SHH、NOTCH はともに VZ に存在する神経幹細胞（SOX9 陽性）の増殖、維持、生存に必要である。
- ② その結果、SHH は POMC ニューロン産生を正に制御する。
- ③ NOTCH は IZ に位置する神経前駆細胞（PROX1 陽性）の分化を抑制する。
- ④ その結果、NOTCH は MZ における POMC ニューロン産生を負に制御する。
- ⑤ これらの結果から、SHH シグナルの促進と NOTCH シグナルの阻害により、POMC ニューロン産生が亢進することが明らかとなった。



【研究の背景】

POMC ニューロンは摂食を抑制する働きがあり、最近、POMC ニューロンの産生が胎生期のみならず成体においても継続していることが明らかにされました。正常では、こうした POMC ニューロンの持続的産生によって摂食量が制御され、恒常性が保たれます。一方、POMC ニューロンの産生低下が高脂肪食の長期摂取などにより引き起こされ、その結果、摂食異常を起こしメタボの一因となることが知られています。ところが、POMC ニューロン産生がどのような機序で制御されているか、その分子メカニズムに関してはこれまで明らかにされていませんでした。

【本研究で得られた結果・知見】

本研究は、ニワトリ胚視床下部において、まず、SHH および NOTCH シグナルがともに SOX9 陽性の神経幹細胞の増殖、維持、生存に必要であることを見出しました。一方、NOTCH シグナルを阻害すると、神経幹細胞（SOX9 陽性）から神経前駆細胞（PROX1/ISL1 陽性）への分化が促進され、その結果 POMC ニューロン産生が亢進することを明らかにしました。このように、POMC ニューロン産生において、神経幹細胞レベルでは SHH と NOTCH が協調的に作用する一方で、神経前駆細胞に対してはそれぞれ正と負の制御をすることを世界に先駆けて示しました。

【今後の研究展開および波及効果】

今後は SHH と NOTCH の下流ではたらく上記 EMT 転写因子群の機能を詳細に解明する必要があります。具体的には、ニューロン特異的遺伝子発現、細胞周期制御における各転写因子の役割を明らかにする予定です。これらの知見は、将来、継続的な POMC ニューロン産生を可能にするとともに、メタボ予防のための標的分子の同定につながることで期待されます。

【掲載誌名・DOI】

掲載誌：Frontiers in Neuroscience, 16:855288.

DOI: 10.3389/fnins.2022.855288

【論文タイトル】

SHH and NOTCH regulate SOX9+ progenitors to govern arcuate POMC neurogenesis

【著者】

Elsie Place, Elizabeth Manning, Dong Won Kim, Arisa Kinjo, Go Nakamura, *Kyoji Ohyama

【主な競争的研究資金】

三井住友海上福祉財団

Wellcome Trust grant (212247/Z/18/Z)

○本研究に関する問い合わせ

東京医科大学組織・神経解剖学分野

准教授 大山恭司

E-Mail : kyohyama@tokyo-med.ac.jp

○プレスリリースに関する問い合わせ

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL : 03-3351-6141 (代表)

E-Mail : d-koho@tokyo-med.ac.jp