

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 脳の初期発生制御遺伝子群の体系的収集と機能解析

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名

研究代表者： 平良 眞規 (東京大学大学院理学系研究科 助教授)

主たる研究参加者： 木村 博 (滋賀医科大学 教授)

相沢眞一 (熊本大学発生医学研究センター 教授)

3. 研究内容及び成果：

これまで同定した多数の新規遺伝子解析の結果、脳形成過程を制御するいくつかの遺伝子の機能を解析することに成功した。その代表的な例には、下記のような遺伝子が含まれる。

(1) Crescent は頭部オーガナイザーに発現する分泌性遺伝子で、その機能解析により、背側中胚葉と外胚葉（神経板）の収斂伸張運動を制御する因子であることが示唆された。この遺伝子は後方化作用と収斂伸張運動を阻害することにより頭部形成に関与すると考えられる。

(2) XHR1 は前部神経外胚葉に発現する遺伝子で、発生の非常に早い時期 (stage 10.5) に、中脳・後脳境界領域 (midbrain-hindbrain boundary; MHB) に発現する。XHR1 は転写抑制遺伝子で、MHB 領域化に必要な因子と考えられる。

(3) XMAN1 は神経板に発現し、神経化（神経形成）に参加する遺伝子である。この遺伝子は、神経板に神経化活性因子が存在するかを検討するために、nrp1 の発現を指標として検索中に同定された遺伝子である。XMAN1 は BMP (bone morphogenetic protein) の発現自身には影響しないが、BMP の下流標的遺伝子の発現を抑制した。したがって、XMAN1 は BMP 経路を抑制して神経形成に参加すると推測される。XMAN1 は 2 回膜貫通型タンパク質で、核内膜に存在し、膠原病の自己抗原の一つでもある。

(4) Xror2 は神経誘導に関与しオーガナイザーに特異的に発現する転写因子、Xlim-1 の標的遺伝子である。Xror2 は、crescent と同様に、細胞運動をブロックする。Xror2 と crescent は形態形成に参加する遺伝子と推測される。

(5) Cerberus も Xlim-1 の標的遺伝子で、cerberus のプロモーター領域に Xlim-1 との結合部位が見いだされた。しかし、cerberus は Xlim-1 のみによって単純に活性化されるのではなく、その活性化には Xlim-1 の他に補助因子の存在を必要とする。

(6) Rnf12 は Xlim-1 がオーガナイザーでどのような制御を受けているかの解析中に見いだされた遺伝子である。Rnf12 はオーガナイザー（中胚葉）に発現し、Xlim-1 の量の調節効果を持ち、この効果によりオーガナイザーの活性レベルを維持すると推測された。

(7) Ldb1 は Xlim-1 の DNA 結合ドメインの LIM と呼ばれる制御ドメインと結合する因子である。Xlim-1 は頭部形成に関わる重要な転写活性化因子で、LIM は負の制御を実施する。これらの因子の相互作用の解析の結果、Rnf12 は Xlim-1 と結合していない過剰な Ldb1 を分解し、オーガナイザーにおける Xlim-1 と Ldb1 の量を適切に維持することに貢献すると考えられた。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

オーガナイザーに特異的に発現し、神経誘導に関与すると考えられるホメオボックス遺伝子、Xlim-1 は、1992年に研究代表者らによって見いだされた。その後、マウスのノックアウトの結果から、Lim1 は頭部形成に必須であることが報告された。本研究は、中胚葉オーガナイザー領域と予定外胚葉の cDNA ライブラリーの網羅的スクリーニングとその機能解析から、神経誘導(脳形成)ステップを遺伝子のレベルで解析することを目的としたものである。この多大な時間と労力を必要とするプロジェクトにおいて、優れた研究成果は着実に蓄積されてきた。特に、Xlim-1 の標的遺伝子の解析、XMAN1 の同定はきわめて印象的である。

本研究における網羅的あるいは体系的なデータ収集という発想において、研究成果は十分に成功しているというのが評価委員の一致した意見であった。しかし、研究の大部分が(たぶん、XMAN1 の機能による解析は例外として)、同一手法の応用の反復で、新規な exciting な発想の展開が見られないので、ユニークな研究としての魅力に欠けるという批判もあった。これと関連して、5名の評価委員から「この研究は Xenopus の脳発生のデータ収集」に終始しているという批判が寄せられた。これらの委員はデータからの機能的示唆を明示すること、また、Xenopus の情報から哺乳類への展開を期待している。一評価委員は、「この研究は脳を知る領域で助成するに妥当な研究課題であったか」との疑問を寄せている。これは、研究代表者に向けられた批判でなく、研究提案の選考審査に関与した委員に向けられた疑問と理解すべきである。

この他に、「サブグループとの共同研究あるいは協調を欠いている」という批判が4名の評価委員から寄せられた。

##### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究は脳の形態形成に参与する分子機構と遺伝子カスケードの解明を目標とする。この目的のために、発生初期の脳に部位特異的に発現する遺伝子をスクリーニングし、その機能を解析する。この解析において、脳だけに発現する遺伝子、神経形成に参与する重要な遺伝子を見いだした。特に、神経化因子、頭部局在因子の発見は注目に値する。このアプローチは膨大な情報と時間を必要とする、長期にわたるプロジェクトであるが、これまでの短期間に得た優れた成果から判断して、今後、大きな発展が期待できる探索研究と考えられる。

##### 4-3. その他の特記事項(受賞歴など)

なし