

報道関係各位

2024年8月30日  
東京医科大学

生後の脳発達に新知見：海馬ニューロン新生に生後特異的な遺伝子を発見  
～ 医学科生（リサーチ・コース選択）、社会人大学院生も研究に参加 ～

## 【概要】

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 高橋宗春主任教授、大山恭司准教授、篠原広志講師、林田美緒助手、大村捷一郎（精神医学分野専攻医（社会人大学院生）、高山夏海、小川莉奈（ともに同大医学科第4学年）の研究グループは、出生前のマウス脳形成期において、海馬神経細胞の発生に関わる遺伝子（Zeb1 と Scratch2）を特定しました。これらの遺伝子は、神経細胞を作り出す細胞（神経幹細胞と神経前駆細胞）でそれぞれ順に働いています。さらに重要な発見として、生後の脳発達期では新たな遺伝子（Nkx6-2）が追加で働くことを明らかにしました。本成果は、生後の環境が学習・記憶能力の発達にどのように影響するかを明らかにする糸口として期待されます。将来的には、この知見が発達障害の理解や治療法の開発にも貢献する可能性があります。

この研究成果は、2024年8月29日、国際神経科学専門誌「Frontiers in Neuroscience」に掲載されました。

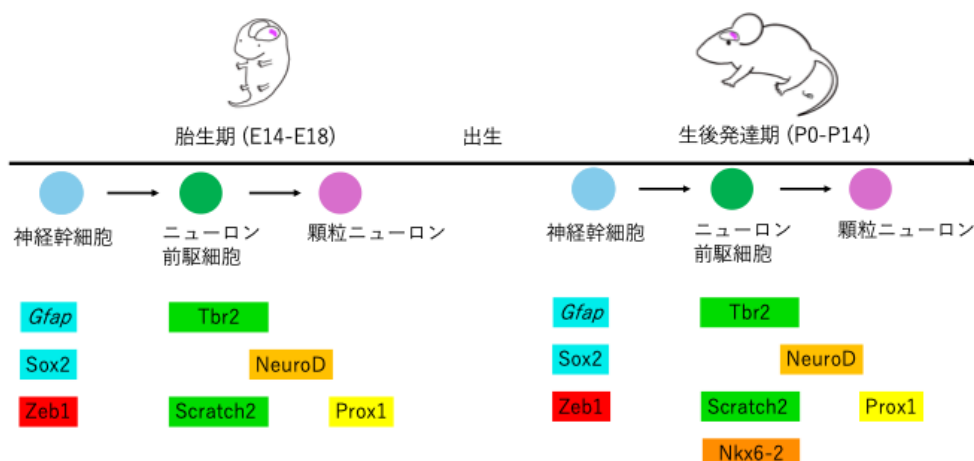
## 【本研究のポイント】

- 胎生期から生後発達期に至るまで、上皮間葉転換(EMT)転写因子 Zeb1、Scratch2 は海馬神経幹細胞、新生ニューロン前駆細胞に順次発現する。
- EMT 転写因子 Nkx6-2 は、生後発達期にのみ、海馬新生ニューロン前駆細胞に発現する。
- 以上の結果から、胎生期と生後の海馬ニューロン新生プログラムには、共通プログラムと生後プログラムが存在することが示唆された。

## 海馬ニューロン新生に生後特異的な遺伝子Nkx6-2を発見

海馬顆粒ニューロン新生におけるEMT転写因子(Zeb1, Scratch2, Nkx6-2)の発現:

- Zeb1, Scratch2は、胎生期～生後発達期にかけて、それぞれ、神経幹細胞、ニューロン前駆細胞に発現する。
- Nkx6-2は、生後発達期のニューロン前駆細胞にのみ発現する。



### 【研究の背景】

学習・記憶を司る海馬顆粒ニューロンは、胎生期のみならず生後も新生することが知られています。また、これまで、海馬ニューロン新生において、転写因子 Sox2, Tbr2, NeuroD, Prox1 が順次発現することが知られています。しかし、生後の海馬ニューロン新生における転写因子発現が胎生期のそれと同じであるかは明らかではありませんでした。

### 【本研究で得られた結果・知見】

本研究は、EMT 転写因子 Zeb1, Scratch2, Nkx6-2 に着目して、海馬ニューロン新生における遺伝子発現パターンを検討しました。その結果、Zeb1, Scratch2 は胎生期～生後発達期にかけて、それぞれ神経幹細胞(Sox2+)、ニューロン前駆細胞(Tbr2+)に発現するのに対して、Nkx6-2 は生後のニューロン前駆細胞(Tbr2+)にのみ発現することが明らかとなりました。以上の結果から、海馬ニューロン新生において発現する転写因子には、胎生期～生後発達期に共通して発現するものと生後特異的に発現するものの2種類が存在することが明らかとなりました。

### 【今後の研究展開および波及効果】

本研究成果は、生後の脳発達に影響を与える環境要因の解明につながる可能性があります。特に、幼児期の環境が学習能力や記憶力の発達にどう影響するかを明らかにしていくための手がかりとして期待されます。将来的には、この知見を活用して発達障害の早期発見や効果的な介入方法の開発、さらには高齢者の認知機能低下を予防する新たなアプローチの確立が期待されます。

**【掲載誌名・DOI】**

掲載誌名：Frontiers in Neuroscience

DOI：10.3389/fnins.2024.1425849

**【論文タイトル】**

Differentiation stage-specific expression of transcriptional regulators for epithelial mesenchymal transition in dentate granule progenitors.

**【著者】**

Kyoji Ohyama \*, Hiroshi M. Shinohara , Natsumi Takayama , Rina Ogawa , Shoichiro Omura , Mio Hayashida and Tokiharu Takahashi

(\* 責任著者)

**【主な競争的研究資金】**

本研究は、三井住友海上福祉財団 (to KO)、日本学術振興会科研費：22H03367 (to KO), 23 K05995 (to KO), 16 K18983 (to HS), and 20 K07233 (to HS)、東京医科大学ダイバーシティ推進センター：TMUCD-202202, TMUCD-202301, TMUCD-202409 (to HS)、東京医科大学・学長裁量研究費(to KO)の支援を受けて行われました。

**○研究内容に関するお問い合わせ先**

東京医科大学 組織・神経解剖学分野

准教授 大山恭司

TEL：03-3351-6141 (代表)

E-mail：[kyohyama@tokyo-med.ac.jp](mailto:kyohyama@tokyo-med.ac.jp)

**○取材に関するお問い合わせ先**

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](mailto:d-koho@tokyo-med.ac.jp)

大学 HP：<https://www.tokyo-med.ac.jp/>