

(研究成果の公表)

動物種特異的非翻訳 RNA・miR-514a の神経発達促進作用の発見

— ヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いた解析 —

旭川医科大学小児科学講座の赤羽裕一大学院生、高橋悟教授、名古屋大学大学院理学研究科の辻村啓太特任講師、大阪大学高等共創研究院の鈴木啓一郎特命教授、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センターの小崎健次郎教授らの研究グループは、ヒト iPS 細胞由来神経細胞をモデルとして miR-514a が神経発達促進作用を持つことを発見しました。miR-514a はこれまでにいくつかの癌で機能解析が行われていましたが、中枢神経系における役割は未解明のままでした。研究グループは miR-514a が高度な知能や社会性を有する動物において保存され、ヒトやチンパンジーでコピー数が特に増加していることに着目し、複数系統のヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いて miR-514a が神経細胞の神経突起形成や mTOR シグナル^{注1)}活性を亢進させることを見出しました。さらに miR-514a 配列の種間比較を行い、進化の過程で保存された領域の配列変化が成熟型 miR-514a の発現量の増減に寄与することを示しました。これらの結果は miR-514a が神経発達・高次脳機能発現に重要な役割を持つことを示唆しており、今後のマイクロ RNA^{注2)}を基盤とした神経発達症の病態解明や治療法開発に大きく貢献することが期待されます。

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「microRNA 病態に基づいたレット症候群の治療薬開発」(研究開発代表者 辻村啓太先生)、「長鎖・短鎖シーケンシング技術の統合による構造変異の検出と非翻訳領域情報を駆使した未診断症例の解決」(研究開発代表者 小崎健次郎先生) 等の支援のもとで行われたものであり、本研究成果は、2023 年 2 月 7 日公開の *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 誌にオンライン掲載されました。

研究の詳細は、2 ページ以降をご覧ください。

【研究に関するお問合せ】

旭川医科大学 小児科学講座

教授 高橋 悟 (たかはし さとる)

TEL : 0166-68-2481

E-mail satoru5p@asahikawa-med.ac.jp

【本プレスリリースに関するお問合せ】

旭川医科大学総務課広報基金係

TEL : 0166-68-2118

【ポイント】

- 知的機能が高度に発達している動物で保存されているマイクロ RNA の一つ miR-514a の神経発達促進作用を発見した。
- miR-514a の機能阻害は神経発達を抑制することを見出した。
- miR-514a が進化の過程における高次脳機能発現に重要な役割を果たす可能性を示唆した。

【研究の背景】

タンパク質をコードしない非翻訳 RNA の一種であるマイクロ RNA (miRNA) は特定の遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) に相補的に結合し、遺伝子発現を調節することで様々な生物学的プロセスに関与しています。近年 miRNA 研究は脳神経領域においても盛んに行われ、miRNA が様々な神経疾患の病態に関与することが示唆されています。miR-514a は知的機能が高度に発達した動物で保存されている miRNA であり、霊長類、特にヒトやチンパンジーにおいてコピー数の重複が確認されています。しかし、miR-514a の中枢神経系における機能は未解明でした。そこで研究グループは miR-514a の神経細胞における機能解析を行いました。

【研究の成果】

miR-514 はマウスなどの齧歯類ゲノムに存在しないことや高度な知能や社会性を有するヒトやチンパンジーにおいてコピー数が特に増加していることから、複数系統の健常者由来ヒト iPS 細胞を神経細胞に分化誘導し、機能解析に用いました。miR-514a の過剰発現は iPS 細胞から神経細胞への分化を促進し、神経突起形成・細胞体サイズ・mTOR シグナル活性を亢進させることを発見しました (図 1)。逆に miR-514a の機能を阻害すると、これらの効果は消失し、神経発達は抑制されることを確認しました。さらに霊長類の進化の過程で保存された領域の変異体を用いた実験では、miR-514a の配列変化が成熟型 miRNA の発現を減少させることも見出しました。これらの結果は、miR-514a が神経細胞の発達に重要な役割を持ち、高次脳機能の発現に関与していることを示唆しています。

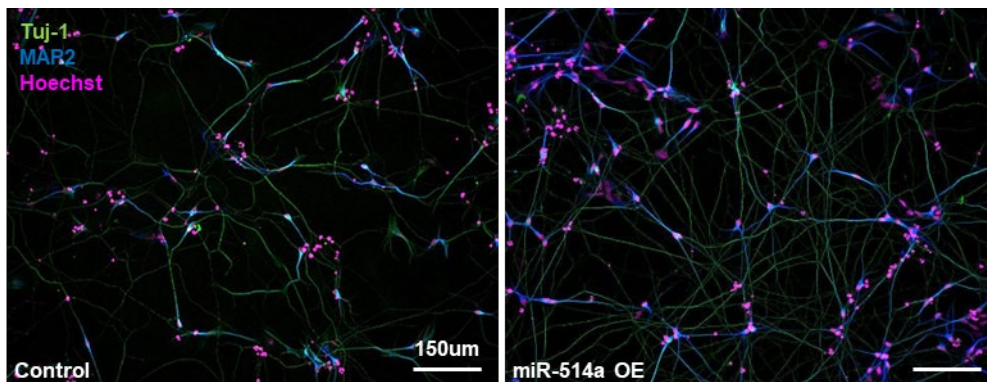
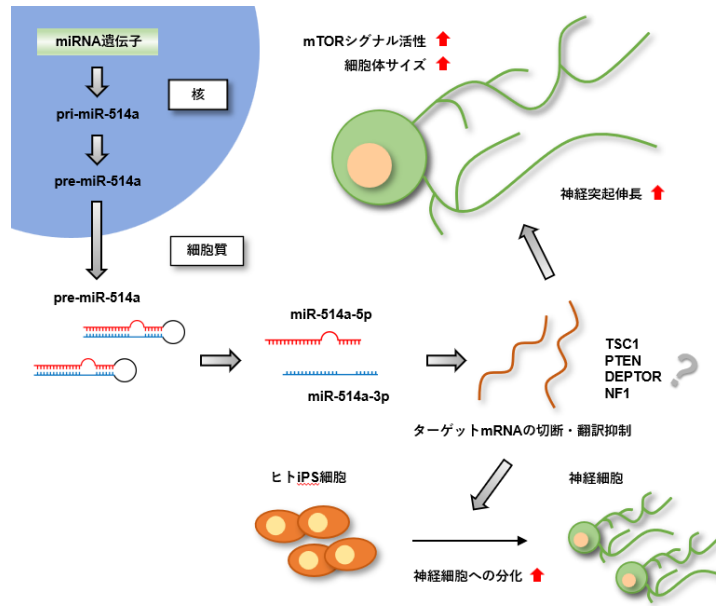


図 1 miR-514a の神経発達促進効果。ヒト iPS 細胞由来神経細胞に miR-514a を過剰発現させると神経突起伸長が促進される (右)。

【概要図】



【今後への期待】

神経発達症を呈する未診断疾患では、タンパク質をコードする遺伝子の網羅的解析（全エクソーム解析）を行っても病因遺伝子が同定される割合は半数以下にとどまっています。今回の研究成果は、神経発達症の病態にタンパク質をコードしない非翻訳 RNA である miRNA が関与している可能性を示すものであり、その病態解明や治療法開発に向けては miRNA を標的とする新しい展開が期待されます。

【用語説明】

注 1) mTOR シグナル:

哺乳類などの細胞内シグナル経路の一つで、細胞成長・増殖において中心的な役割を担う。癌、代謝性疾患、老化等の他に脳形態や脳機能にも重要な役割を持つ。

注 2) マイクロ RNA (miRNA):

18 から 22 塩基ほどの短い 1 本鎖 RNA でタンパク質をコードしない非翻訳 RNA の 1 つである。ヒトでは約 2700 種が確認されており、相補的配列をもつメッセンジャーRNA に結合し、遺伝子の発現を抑制的に調節している。

【論文情報】

掲載誌: *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (生命科学の国際専門誌)

論文名: miR-514a promotes neuronal development in human iPS-cell derived neurons (miR-514a はヒト iPS 細胞由来神経細胞においてその神経発達を促進する)

著者: 赤羽裕一^{1,2}, 高橋悟¹, 鈴木啓一郎³, 小崎健次郎⁴, 辻村啓太² (1 旭川医科大学, 2 名古屋大学, 3 大阪大学, 4 慶應義塾大学)

DOI: 10.3389/fcell.2023.1096463

公表日: 2023 年 2 月 7 日