

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：神経幹細胞の分化ポテンシャル制御による神経回路構成素子の形成メカニズム

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者

後藤 由季子（東京大学大学院薬学系研究科・教授）

主たる共同研究者

なし

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 期待を超える十分な成果が得られている

○総合評価コメント：

神経幹細胞の運命転換の分子メカニズムの解析に基づく大脳皮質の構築原理、及び成体神経幹細胞の起源とその増殖・分化制御機構を明らかにすることを目的とした研究を行い、主として次のような優れた成果を挙げた。（１）ポリコム複合体（PcG）の下流で時期特異的に発現が抑制される遺伝子として、ニューロン分化能を失った生後神経幹細胞に対してもニューロン産生能力を再獲得させるHMGA2をはじめとする複数の遺伝子を見出した。（２）運命転換におけるPcGターゲット遺伝子の発現制御メカニズムに関して、主要ステップは転移制御複合体PRC2/H3K27me3ドメインのターゲット遺伝子座への拡大であり、この拡大を防ぐ拮抗因子を明らかにした。（３）時期特異的に脳室帯で生成されるニューロンサブタイプの皮質各層への移動は、Scratchタンパク質が接着因子群の転写を抑制することによって開始されることを明らかにした。（４）成体幹細胞の胎生期における起源細胞群を同定した。また、生後脳の海馬において、サイクリン依存性キナーゼ抑制因子p57が成体神経幹細胞の分裂を抑制し、ニューロン新生能を生涯にわたって維持するためのゲートキーパーとしての役割を果たすことを明らかにした。

（５）成体幹細胞の非対称分裂の後の非対称な運命を決定する因子がノッチ（Notch）経路を活性化するDelta-like1(Dll1)であることを明らかにした。これらの成果は、一部の論文準備中のものを除いて大部分が原著論文としてトップジャーナルに発表されており、期待を超える十分な成果が得られていると評価する。今後、研究成果の神経再生医療への展開、及び成体神経幹細胞を胎生期における起源から成熟動物脳までの全過程で追跡し、その増殖・分化制御機構の異常と精神・神経疾患との関連を明らかにすることが期待される。