

後藤 由季子

東京大学分子細胞生物学研究所・教授

## 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

### § 1. 研究実施の概要

大脳新皮質神経幹細胞のニューロン分化期からグリア分化期への運命転換にポリコーム複合体が重要な役割を果たすことから、この転換点におけるポリコーム複合体のターゲットを網羅的に探索した。そのひとつはクロマチン結合タンパク質で、グリア分化期に発現抑制されること、ニューロン分化期にノックダウンするとニューロン分化能が低下すること、またグリア分化期に過剰発現するとニューロン分化能を再獲得することを見出した。従ってこの分子は神経幹細胞にニューロン分化ポテンシャルを賦与する必須因子と考えられる。また、成体神経幹細胞が長期間維持されるメカニズムを検討した。成体神経幹細胞の未分化性維持に必要な分子を新たに同定し、その局在から、新しいニッチ細胞の形成機構を明らかにした。

### § 2. 研究実施体制

#### (1) 「後藤」グループ

① 研究分担グループ長: 後藤 由季子 (東京大学分子細胞生物学研究所、教授)

#### ② 研究項目

- ・胎生期の神経幹細胞運命制御メカニズムについて
- ・成体神経幹細胞の起源について

### §3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

#### 1) 胎生期の神経幹細胞運命制御メカニズムについて

[ニューロン分化期からグリア分化期への転換メカニズム]

大脳新皮質神経幹細胞のニューロン分化期からグリア分化期への運命転換にポリコーム複合体が重要な役割を果たすことから、この転換点におけるポリコーム複合体のターゲットを網羅的に探索した。ポリコームタンパク質複合体2 (PRC2) はヒストン H3 の Lys27 をトリメチル化し(H3K27me3)、ポリコームタンパク質複合体1 (PRC1) によるクロマチン状態の抑制を誘導する。そこで H3K27me3 に対する抗体でクロマチン免疫沈降を行い、ゲノムワイドに発生時期依存的に H3K27me3 量が増大する遺伝子座の同定を行った。発生早期大脳新皮質(mouse E11, E14)の脳室帯にくらべ、発生後期大脳新皮質(mouse E16, E19)の脳室帯において、より多くの H3K27me3 が検出された遺伝子座を幾つか同定した。今回同定した分子が脳発生の早期において神経幹細胞にニューロン分化能を賦与していることが明らかになった。

#### 2) 成体神経幹細胞の起源について: 成体神経幹細胞形成および維持機構の解析

胎生期においてゆっくり分裂する神経幹細胞(これまでの結果から成体神経幹細胞の起源細胞に一部貢献すると考えている)と、素早く分裂する神経幹細胞を単離する GFP 希釈マウスの系を立ち上げた。

成体神経幹細胞の分裂を遅くする責任因子を既に同定したが、この責任因子のノックアウトにより成体神経幹細胞の分裂を早くしたときに生み出されるニューロンが増加することを示した。

### §4. 成果発表等

#### (4-1) 原著論文発表

##### ●論文詳細情報

(1) Kuwahara A, Hirabayashi Y, Knoepfler, P.S, Taketo M.M, Sakai J, Kodama T, Gotoh Y: Wnt signaling and its downstream target N-myc regulate basal progenitors in the developing neocortex. *Development* 137 :1035-1044 (2010). doi: 10.1242/dev.046417