

研究課題別 中間評価結果

1. 研究課題名： 内在性神経幹細胞活性化による神経再生戦略

2. 研究代表者： 岡野 栄之（慶応義塾大学 医学部 教授）

3. 研究概要

本研究では、神経幹細胞の自己複製と神経分化のメカニズムをショウジョウバエ、マウス個体レベル、ES 細胞の試験管内分化系といった様々なシステムを用いて解析し、さらには遺伝学的・発生工学的研究手法の開発を含めた霊長類モデルの構築による再生医学への応用を目指した。その結果、現在までに以下の研究成果を得ている。

1) 転写因子 Sox21 による神経幹細胞の自己複製制御機構

Sox21 (Sex determining region Y-box 21) 遺伝子欠失マウスの形質解析により、Sox21 が中枢神経系、内耳および毛の発生過程において重要な働きをもつことが明らかになった。

2) 神経幹細胞の分化制御に関与する新規転写制御因子の同定

神経幹細胞未分化維持に関与する因子を nestin enhancer を利用した解析系より同定した。この因子が神経分化を促進する転写因子の発現を抑制する活性を持ち、その結果 *in vivo* においても神経幹細胞の分化を抑制することを明らかにした。

3) ショウジョウバエをモデルとした神経幹細胞の制御機構の解析

ショウジョウバエ幼虫の視覚神経前駆体において、神経上皮細胞から前駆細胞に至る転換過程の解析系を確立し、幹細胞の増殖性維持と前駆細胞への分化が異なる制御を受けていること示す知見を得た。

4) ES 細胞からの特定のニューロンへの分化誘導

マウス ES 細胞由来神経幹細胞の分化能を時間特異的に制御すると思われる遺伝子を複数同定した。またヒト ES 細胞の神経誘導とそこからの神経幹細胞の選択的培養増殖システムを構築した。

5) コモンマーモセットの発生工学的技術および疾患モデルの開発

新規マーモセット ES 細胞を樹立すると共に、未受精卵採取法、体外受精法等を確立し、EGFP (Enhanced Green Fluorescent Protein) 遺伝子発現カセットを導入したトランスジェニックマーモセット作製に成功した。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

神経幹細胞からニューロン新生の基本メカニズム解明に向けた解析に進展が見られている。中でも、神経幹細胞の自己複製における転写因子 Sox21 の機能解析、新規の未分化維持に関わ

る転写因子の同定とその作用機構の解明は評価出来る。また、ES 細胞からニューロンへの分化、ショウジョウバエの神経幹細胞の研究も順調に進み、優れた成果を上げている。

さらに、コモンマーモセットの発生工学的技術開発を進め、トランスジェニックコモンマーモセット作製に成功し、実験動物としてのコモンマーモセットの実験系の確立に目処を立てたことは、コモンマーモセットを用いた脳科学における応用への道を切り拓くものであり、特筆される。

今後、研究の中心はトランスジェニックコモンマーモセットに置く計画であり、コモンマーモセットを疾患モデル動物として広く利用する方向へ、さらに研究が進展することが期待される。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

4-1. の通り、各研究項目で新しい発見、進展が見られ、コモンマーモセットのトランスジェニック技術は特筆される。このプロジェクトの研究成果としては、未だ実施途中で結論に至らないものも多く見られる様だが、コモンマーモセットは哺乳動物のモデル動物として今後大きな成果が期待出来る。

一方で神経幹細胞の分化に関わる基礎的成果は、今後学術的および応用面での貢献が期待出来る。

現状では、これらの成果について論文準備中であり、公開するまでに至っていないが、海外有力誌への掲載が期待出来る。

また、コモンマーモセットのトランスジェニック技術について、特許出願後には論文としての成果も期待出来、今後多方面への発展が期待される。

4-3. 総合的評価

モデル生物を用いた神経幹細胞の複製と分化研究を精力的に推進し、神経幹細胞の複製における転写因子 Sox21 の新しい役割を見出した。また、新たな神経細胞分化に関わる転写因子を発見し、ES 細胞から特定のニューロンへの分化誘導系をより効果的なものへと改良した実績は極めて高く評価される。

さらに特筆すべきは、トランスジェニック コモンマーモセット作製の成功である。この技術は霊長類におけるトランスジェニックの最初の例として、ヒトの生物学、医療、社会科学への幅広い貢献が期待出来る。このような観点から、トランスジェニック コモンマーモセット作製技術を一日も早く確立し、一般化すると共に多くの研究に供されることが期待される。