

## 研究課題別 事後評価結果

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(慶應義塾大学 医学部生理学教室 教授)

### 3. 研究内容および成果:

本研究では、当初中枢神経系の幹細胞生物学の発展と再生医療の実現化を目指して、モデル生物系を用いた解析により、下記1)および4)~7)につき検討を進めた。中間評価においてトランスジェニックコモンマーモセット作製の成功が高く評価され、マーモセット関連研究への集中が要請されたことから後半は下記1)~3)を中心に研究を進め以下の成果を得た。

#### 1)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

世界で初めて霊長類であるコモンマーモセットで遺伝子改変動物の作出に成功した。また、変異型ヒト $\alpha$ シヌクレイン遺伝子を導入した、家族性パーキンソン病モデルマーモセットの作製を行った。誕生した2個体のうち1個体からは導入遺伝子を継承、発現する産仔が誕生した。さらに、導入遺伝子の大きさに制限のない顕微授精による精子ベクター法の技術開発を検討した。

#### 2)マーモセットを用いた霊長類大脳皮質の形成機構の解明

マーモセット胎仔脳標本の組織免疫学的解析から、神経新生は胎生(E)85日付近から開始されることを明らかにした。さらに、E85胎仔脳の培養切片において神経幹細胞が分裂した後、二つの娘細胞の両方が母細胞の突起を相続する例の撮影に成功した。これは神経幹細胞の対称性分裂を示唆し、発生期の霊長類で神経細胞が豊富に産生される機構の一端と考えられる。

#### 3)マーモセット成体脳の構築の画像的解析とニューロン新生の研究

7テスラMRIを用い、マーモセットの認知科学実験や神経疾患治療法開発の基盤情報となる標準脳アトラス及び白質神経アトラスを完成させた。また、成体マーモセットの脳室下帯からの新生ニューロンの移動を捉えることに成功したが、その特徴は成人脳の特徴に類似したものであった。

#### 4)転写因子Sox21による神経幹細胞の自己複製制御機構

Sox21遺伝子欠失マウスの機能解析により、Sox21が中枢神経系の成体ニューロン新生、内耳および毛の発生過程において重要な働きを持つことを明らかにした。

#### 5)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

神経幹細胞維持に関与する新規転写因子群(Tead1/2/3)を同定した。この転写因子群は、転写共役因子であるYAPと複合体を形成しHes1の転写を活性化し、ニューロン産生を抑制していることを見出した。またこの因子は、神経幹細胞の分化も抑制することを明らかにした。

#### 6)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

未分化幹細胞から前駆細胞への遷移状態の詳細な記述を可能にし、Notch-Delta 関連因子の細胞非自立的な非活性化が上皮性幹細胞からの分化進行に強く関与することを示した。

## 7)ES細胞からの特定のニューロンへの分化誘導

神経幹細胞を用いた新しい神経細胞の補充とそれらの分化による神経ネットワークの再構築を目的として、ES細胞から様々な神経幹細胞および神経細胞の分化誘導法を確立した。また、その分化誘導系を利用して神経幹細胞の時系列特異的な分化能の変化を制御する因子として転写因子COUP-TF I 及び II を同定した。

## 4. 事後評価結果

### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文)0件/(英文)162件

口頭発表:(国内)411件/(海外)168件

特許出願:(国内)10件/(外国)37件

チャレンジングな目標を掲げ、当初の計画に沿って、神経幹細胞の制御メカニズムに関する新たな知見やES細胞からの神経細胞への分化誘導系の開発など着実な成果を挙げた。

中間評価以降は本研究課題の中心をコモンマーモセットの発生工学研究に置き、世界初のトランスジェニックマーモセット作出に成功、さらにヒトパーキンソン病の原因遺伝子を組み込んだトランスジェニックマーモセットの作製にも成功したことは、霊長類モデルの実用化の基盤を確立したものとして特筆に価する。

また、霊長類における大脳皮質形成機構アトラスを構築し神経幹細胞の増殖と移動様式の基本的解析を進め、今後の霊長類における脳研究に必要な基礎データを蓄積したことは高く評価される。

成果の発表は適切に行われており、トランスジェニック霊長類作製技術についての特許も広く世界に出願されており適切である。

### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

精神神経疾患において、脳構造がヒトと類似した霊長類モデルが重要とされる中で、世界で初めて再現性良くトランスジェニックマーモセットの作製を可能にした。また、マーモセットの脳の発生や神経回路の基礎データを蓄積しており、今後の技術開発と相まって疾患の機能的解析や治療のモデル動物としての活用に現実味を提示した。マーモセットが日本発の実験動物として広く利用できる準備が整ったと判断され、今後の科学技術展開のコアとして高く評価できる。

今後の展開が大いに期待されるが、海外との激しい競争が予想され、日本がリーダーシップを維持できる組織的な体制作りを期待したい。

#### 4-3. その他特記事項(受賞等)

##### プレス発表報道(新聞・雑誌)

「サル遺伝子組み換え成功」動物実験中央研究所と慶應大学などの研究チームは、サル遺伝子組み換えに成功した。パーキンソン病などの脳疾患の薬や治療法の開発に役立てる。(ネイチャー誌に発表) 日本経済新聞 朝刊 38 面 2009/5/28

「パーキンソン病治療に道 原因遺伝子持つサル誕生」慶應大学と実験動物中央研究所の研究グループは、人の脳神経の難病「パーキンソン病」の原因遺伝子を持つ霊長類を誕生させることに成功した。日本経済新聞 夕刊 4 面 2010/01/27

他 132 件

##### 記者会見

平成 21 年 4 月 23 日 再生医療拠点 実験動物中央研・慶大と協力 記者会見

平成 21 年 5 月 26 日 遺伝子改変マーマーモセットの成功 記者会見

平成 21 年 7 月 9 日 iPS 細胞の由来の違いによる安全性のちがいについて記者会見

##### 受賞

平成 18 年 文部科学大臣表彰・科学技術賞受賞

平成 19 年 Stem Cells 誌より Lead Reviewer Award 受賞

平成 20 年 井上科学振興財団より井上学術賞

平成 21 年 紫綬褒章受章