

研究課題別中間評価結果

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：後藤 由季子（東京大学分子細胞生物学研究所 教授）

3. 研究概要

神経回路の構成素子であるニューロンとそれを支えるグリア細胞は、共通の前駆細胞である神経幹細胞から発生過程に従い、決まった順序で生み出される。必要な場所に必要な数のニューロンを正しく生み出し、それらの中で神経回路が形成される仕組みを理解するためには、神経幹細胞の運命転換のメカニズムを解明することが重要である。本研究の目的は、6つのニューロン層からなる大脳皮質の胎生期における形成過程で、神経幹細胞が6層→5層→4層→2/3層ニューロン→グリアに運命転換する過程をエピジェネティックなクロマチン制御に注目して解析することにより、この運命転換の分子メカニズムを解明し、大脳皮質構築の原理を明らかにすることである。また、成体においても生涯にわたってニューロンを生み続ける成体神経幹細胞の起源とこれらが長期的に幹細胞のままで維持されるメカニズムを解明するとともに、これらが成体でニューロンに分化し、さらに神経回路に組み込まれるための条件を探索する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

本研究チームは研究代表者の1グループのみからなる。研究代表者のリーダーシップの下に、ほぼ計画通りに研究が進展し、部分的には当初計画を上回る成果を上げており、それらの一部は原著論文としてトップジャーナルに発表されている。

これまでの顕著な成果として次の2つが挙げられる。(1)大脳皮質の形成過程において、神経幹細胞の運命転換には、ポリコム群タンパク質(PcG)による時期特異的、遺伝子座特異的なターゲット遺伝子の発現抑制が重要であることを実証し、そのメカニズムの解明を目指す研究を進めた。その過程で、神経幹細胞のPcGターゲットを網羅的に検索し、ニューロン分化に必須の分子としてHMGAを同定した。HMGAを過剰発現させるとニューロン産生能を失った発生後期の脳皮質神経幹細胞がニューロン分化能を再獲得する(「若返り」する)ことが明らかになった。(2)「成体神経幹細胞の起源となる細胞は、分裂頻度の低い特定のグループの細胞である」とする独自の仮説のもとに、成体神経幹細胞の分裂頻度を下げるための責任因子を同定した。この因子は成体においては、新生ニューロンの産生効率を制御するゲートキーパーとなる。また、成体幹細胞の未分化性維持に必須であるノッチ(Notch)リガンドを同定し、この分子が神経幹細胞の非対称分裂に際して娘細胞間に不均等に分配されることを明らかにした。

上記の他にも、5層から4層ニューロンへの転換の分子メカニズムの解明、PcGターゲット遺伝子座への時期特異的PcGリクルートのメカニズムの解明、同定された神経幹細胞分裂抑制因子の破壊による成体脳における幹細胞からのニューロン産生効率の上昇などに関して、興味深い成果が得られている。

4-2. 今後の研究に向けて

当初計画に加えて、新たな研究も進展しており、今後も多くの成果が期待される。例えば、(1)運命転換におけるPcGターゲットの同定に関しては、約60の候補遺伝子群が得られており、その中から第2、第3のHMGAに匹敵する重要な分子を同定すること、(2)PcGの時期依存的、遺伝子座依存的制御メカニズムの解析においては、ニューロン分化決定因子Neurogenin1の遺伝子座の制御に関わるエンハンサーから転写されるタンパク質非コード(non-coding)RNAを見出し、これがNeurogenin1遺伝子発現に必須であり、かつPcGによって抑制されるなどの知見をさらに発展させること、(3)成体神経幹細胞の研究では、生涯にわたるニューロン分化能の保持などこの細胞を特徴づける性質とそれをもたらす分子機構の網羅的解析、および成体において神経幹細胞からのニューロン産生の効率を制御するメカニズムの解明などが挙げられる。

しかし、「脳神経回路領域」の研究課題としては、今後、特に次の3点に関する研究の進展を期待する。(1)大脳皮質における領野特異的な層構成の形成機構の解明、特に5層から4層ニューロンへの転換過程の解析から、顆粒型皮質(一次感覚野)と無顆粒型皮質(運動野)が分化するメカニズムを明らかにすること。(2)成体において成体神経幹細胞がニューロンに分化し、さらに既存の神経回路に組み込まれて機能するための条件を確定し、さらにその機能的意義を明らかにすること。(3)今回発見された HMGA タンパク質を神経再生医療へ応用するための基礎データを集積すること。これらの研究には脳の形態・機能・病態生理・治療的介入などに関する多様な実験技術と経験が必要となり、単独チームだけでは困難な課題が多く生まれることが予測されるが、その際は他の研究チームとの積極的な研究交流を行うことが望まれる。

4-3. 総合評価

これまでの研究で、神経幹細胞で HMGA 遺伝子がグリア分化能を抑制し、ニューロン分化能を促進すること、および成体神経幹細胞を維持するための非対称性分裂において、未分化性維持に必須である Notch リガンドを同定し、これが分化細胞側に非対称に分配され、隣接細胞の Notch を活性化して未分化性を維持するためのニッチシグナルとなることを発見するなどの優れた成果を挙げている。その他の当初計画で提案された課題についても、ほぼ順調に研究が進んでいる。これらの成果は基礎研究のレベルでは神経回路の構築メカニズムの解明、神経回路網の人為的操作などの基盤技術の開発に貢献するとともに、神経再生医療において、ニューロン分化能を失った神経幹細胞を任意にニューロンに分化させる手法の開発につながるものであり、今後さらに研究の進展することが期待される。