

「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」

平成 21 年度採択研究代表者

後藤 由季子

東京大学分子細胞生物学研究所・教授

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における運命転換の分子基盤を探ることを目的とし、V 層皮質下投射ニューロンの分化に関わる遺伝子座のエピジェネティックな制御を調べ特定のヒストン修飾の変化を見いだした。胎生期大脳新皮質において Wnt シグナルとその下流の転写因子 N-Myc が、ニューロン前駆細胞 (Basal progenitor) の増加および皮質ニューロンの増加に貢献している事を見いだした。また生後の神経幹細胞を静止期に止めるメカニズムについても検討し、脳室下帯に局在する神経幹細胞において働く細胞周期抑制因子が海馬に局在する神経幹細胞においても発現し機能している事を見いだした。

## § 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

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、5層から4層ニューロンへの転換メカニズム、神経幹細胞のニューロンサブタイプ運命転換に PcG が共通に関与する可能性、PcG 依存的な神経幹細胞の運命転換のタイミングは大脳皮質領野によって異なるか(領野による層の構成比の差異に貢献している可能性の検討)

・成体神経幹細胞の起源について

胎生期の slow-dividing な神経幹細胞の同定・単離の試み、p57kip2 を手がかりとした

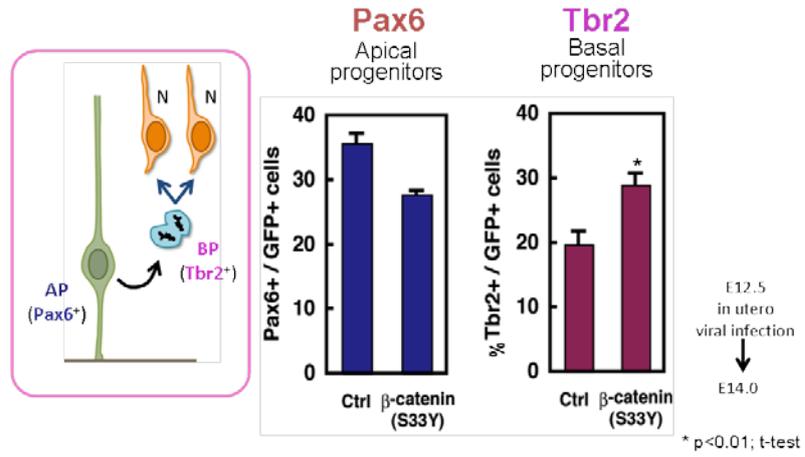
### § 3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

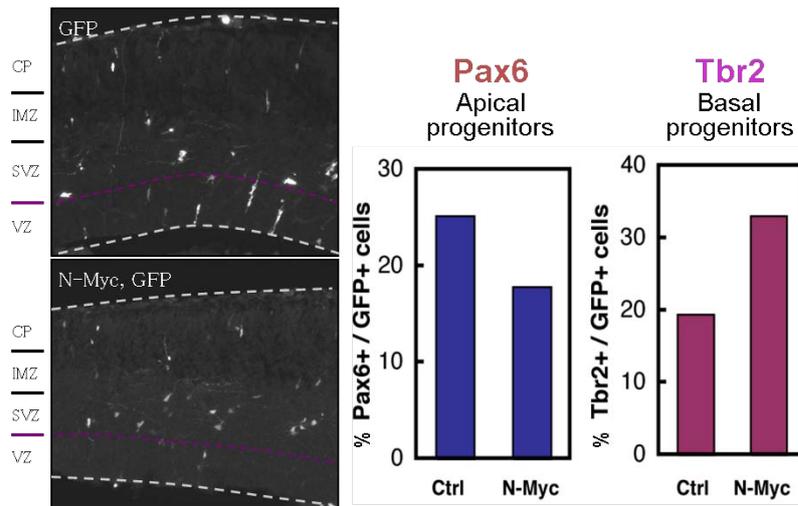
[大脳新皮質におけるニューロン数制御の分子機構]

ニューロンの産生数を決定する要因として、(1)ニューロン分化期の長さ、すなわち(当該)ニューロンを産生する性質を持つ神経幹細胞が何回分裂するかと、(2)神経幹細胞の一回の分裂でいくつの(当該)ニューロンを産生するか、という少なくともふたつのパラメーターが大きく寄与する(Miyata et al. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010)。私たちは、(1)についてポリコム複合体の役割を検討しているが、(2)についてもその分子機構を調べた。ニューロン分化期に非対称分裂した神経幹細胞は、未分化な神経幹細胞とともにニューロン運命にコミットした分化細胞を産み出す。このとき、ニューロン分化運命にコミットした細胞がそのまま分裂停止すると産生されるニューロンは1つであるが(direct neurogenesis と呼ばれる様式)、もし分裂を続ければ産生するニューロン数が増加することになる(indirect neurogenesis と呼ばれる様式)。実際に進化に伴うニューロン数の増加(特にupper layerにおける増加)には、indirect neurogenesisの貢献が大きいと考えられている。そこで私たちはどのようなシグナルが indirect neurogenesis を誘導するか検討した。Indirect neurogenesis する神経前駆細胞は、主に脳室面から離れて basal 側で分裂するため、basal progenitor とも呼ばれる。これまで私たちはニューロン分化期において Wnt signal が神経幹細胞のニューロン分化を促進する事を報告して来たが(Hirabayashi et al. *Development* 2004)、Wnt signal は大脳新皮質において Tbr2 をマーカーとする basal progenitor を増加させることを見いだした<sup>1)</sup>。さらに Wnt signal の下流で basal progenitor/indirect neurogenesis の促進に働くターゲット遺伝子を探索し、転写因子 N-Myc が関与する事を見いだした。N-Myc の過剰発現では basal progenitor が増加し、条件的遺伝子破壊すると basal progenitor が減少した。さらに重要なことに、N-Myc の条件的遺伝子破壊によって大脳新皮質(特に upper layer)におけるニューロンの数が減少する事を明らかにした。これらの結果は、Wnt signal が N-Myc の誘導を介して、basal progenitor の数を増やし、それによって産み出すニューロンの数を増やしていることを示唆している<sup>1)</sup>。進化的に大脳新皮質が発達し、特に upper layer ニューロンが増加して皮質間連結が発達する過程に Wnt-N-Myc 経路が貢献した可能性も考えられ興味深い。

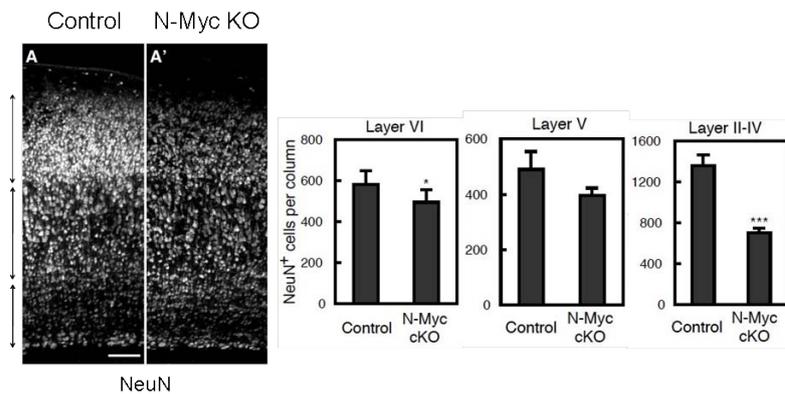
Wnt- $\beta$ -catenin signaling increases BPs *in vivo*



Overexpression of N-Myc increases BPs



N-Myc conditional knockout reduces the number of neocortical neurons



## § 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 PS, Taketo MM, Sakai J, Kodama T, Gotoh Y: Wnt signaling and its downstream target N-Myc regulate basal progenitors in the developing neocortex. *Development, in press*