

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

H25 年度 実績報告

後藤 由季子

東京大学大学院薬学系研究科
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. 研究実施体制

(1) 後藤グループ

- ① 研究代表者: 後藤 由季子 (東京大学大学院薬学系研究科・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

§ 2. 研究実施の概要

研究項目1:胎生期の神経幹細胞運命制御メカニズムについて

神経回路の構成素子である様々なニューロンとグリア細胞は、共通の「神経幹細胞」から発生時期依存的に順次産み出される。それぞれの種類の細胞が必要な場所に必要な数存在することは、神経回路形成の基盤として非常に重要である。そこで項目1では、神経幹細胞が発生過程で運命転換するメカニズムについて、ポリコム群タンパク質(PcG)の制御と役割を中心に検討する。

(1) 運命転換における PcG ターゲットの同定

昨年度までに約 60 の「神経幹細胞 PcG ターゲット候補遺伝子群」を得た。この遺伝子群の中に含まれる HMGA2 がニューロン分化ポテンシャルに関わる事を示して来た(Kishi et al. Nat. Neurosci. 2012)。本年度はその中で新たに、早期大脳新皮質ニューロン産生に関わるターゲット遺伝子候補を同定し(未発表)、また HMGA2 の下流で誘導される遺伝子 IMP2 もニューロン分化を促進することを見いだした(Fujii et al. Genes Cells 2013)。

(2) PcG の時期依存的、遺伝子座依存的な制御メカニズムの解析

神経幹細胞のそれぞれの運命転換において PcG がいかんにして「時期特異的」「遺伝子座特異的」にターゲットを抑制しているのかが、正しい時期に正しい運命を持つ細胞をいくつ生み出すかを決定する鍵となる。昨年度までに Neurog1 遺伝子座などのニューロン関連遺伝子群をモデルとして時期特異的な PcG リクルートメカニズムについて検討し、non-coding RNA の関与(Onoguchi et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012)ならびに PcG ドメインの変化(未発表)を見いだした。本年度はさらにこの PcG ドメインの変化を制御するのに重要な因子候補を見だし、その意義を検討中である(未発表)。

研究項目2:成体神経幹細胞の起源とその増殖・分化制御について

成体においても神経幹細胞は(特定の場所においてのみ)ニューロンを生み続け、回路に組み込まれることで記憶・学習やストレス回復等に重要な役割を果たすと考えられている。そこで成体神経幹細胞がいかなるメカニズムで適切に形成され、どのようにして生涯にわたって長期維持されているのかを知ることは重要である。

(1) 我々は成体神経幹細胞が胎生期にいかんして形成されるのかについて検討し、成体神経幹細胞をつくる特別な胎生期の細胞集団候補を見いだしている。本年度はこれらの細胞を単離し、その特徴的な分子発現パターンから胎生期と成体期の神経幹細胞の性質の差を説明するメカニズムが幾つか示唆された(未発表)。

(2) 我々は成体神経幹細胞がどのようなメカニズムで長期維持されているのかについても検討し、本年度以下に述べる三つの機構を明らかにした。

1. 低頻度の細胞分裂

本研究では、成体神経幹細胞の低い分裂頻度が長期維持に寄与する可能性について検討した。その結果、p57 を遺伝子破壊して神経幹細胞の分裂頻度が高くなった場合、2年後には神経幹細胞のプールサイズが減少していることを明らかにした(Furutachi et al. EMBO J. 2013)。従って、分裂頻度を低くすることで成体神経幹細胞プールの枯渇を防いでいると考えられる。

2. 成体神経幹細胞を維持するニッチシグナル

成体神経幹細胞の長期維持メカニズムとしては、未分化維持シグナルを供給するニッチシグナルも関与していると考えられる。しかし、どの分子がそのニッチシグナルであるのか、またいずれの細胞がそのニッチシグナルを供給しているのかは不明であった。これまで Notch シグナルが成体神経幹細胞を長期に維持するのに必須の未分化維持シグナルであることが報告されていたが、本研究で我々はその際の Notch リガンドが Delta-like 1 (Dll1) であることを明らかにした。そして重要なことに、Dll1 というニッチシグナルを供給している細胞は神経幹細胞の姉妹細胞（あるいは子孫の細胞）であることを見出した (Kawaguchi et al. Nat. Comm. 2013)。

3. 維持シグナルの非対称分配

幹細胞が分裂する際に、幹細胞＋分化細胞の非対称分裂をすれば、分裂を経ても必ず同じ数の幹細胞が維持されることになる。成体神経幹細胞でも非対称な運命決定が行われていることが予想されていたが、実際に非対称分裂が起きているのか、起きているなら何がその非対称な運命決定を決めるトリガーとなっているのかについては不明であった。本研究では、Dll1 が神経幹細胞の分裂中に片側の娘細胞に非対称に分配されることを見出した。Dll1 は上述のように隣接細胞に対しては Notch を活性化し未分化維持のニッチシグナルとして働く一方で、自身の細胞に対しては分化誘導シグナルとして働く。即ち、Dll1 が長年探されていた神経幹細胞の非対称な運命を決定するトリガー分子であることが強く示唆された (Kawaguchi et al. Nat. Comm. 2013)。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報

1. Furutachi S, Matsumoto A, Nakayama K.I., Gotoh Y. (2013) p57 controls adult neural stem cell quiescence and modulates the pace of lifelong neurogenesis. **EMBO J** 32 (7): 970-81. (DOI: 10.1038/emboj.2013.50.)
2. Itoh Y, Moriyama Y, Hasegawa T, Endo T.A., Toyoda T, Gotoh Y. (2013) Scratch regulates neuronal migration onset via an epithelial-mesenchymal transition-like mechanism. **Nat Neurosci** 16 (4): 416-25. (DOI: 10.1038/nn.3336.)
3. Kawaguchi D, Furutachi S, Kawai H, Hozumi K, Gotoh Y. (2013) Dll1 maintains quiescence of adult neural stem cells and segregates asymmetrically during mitosis. **Nat Commun** 4: 1880. (DOI: 10.1038/ncomms2895.)
4. Fujii Y, Kishi Y, Gotoh Y. (2013) IMP2 regulates differentiation potentials of mouse neocortical neural precursor cells. **Genes Cells** 18: 79-89. (DOI:10.1111/gtc.12024.)