

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療
実現のための技術創出」

平成 26 年度採択研究代表者

H26 年度 実績報告書

後藤 由季子

東京大学大学院薬学系研究科
教授

環境適応・ストレス応答の生体恒常性を司る神経幹細胞の制御と破綻

§ 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

環境適応・ストレス応答の生体恒常性を司る神経幹細胞の制御と破綻に関する解析

(1) 胎生期、発達期における経験・ストレスの「起源細胞」への影響の検討

「起源細胞」を永続ラベルする系を立ち上げる

(2) 「起源細胞」のマーカーの同定と形成・維持機構の検討

(3) 成体神経幹細胞の老齢化による枯渇機構の検討

§ 2. 研究実施の概要

環境適応・ストレス応答の生体恒常性を司る神経幹細胞の制御と破綻に関する解析

近年、学習・記憶やストレスからの回復に、成体脳でニューロンを日々新生する神経幹細胞の存在が重要であることが示唆されています。成体神経幹細胞の異常がうつなどの精神疾患の要因のひとつであることが示唆されていますので、その成り立ちや制御を明らかにすることは重要であると言えます。成体脳の2カ所(脳室下帯と海馬歯状回)において神経幹細胞が存在しますが、胎生期・幼少発達期にどのようにしてこの成体神経幹細胞を作り出すのか、そのメカニズムについては不明でした。私達はこれまでに、胎生期の脳にゆっくりと分裂する神経幹細胞群があること、またそれを特殊なタンパク質でラベルすると成体期脳室下帯の神経幹細胞になることを示しました。従って胎生期の脳においてゆっくり分裂するこの細胞集団が成体期神経幹細胞の「起源細胞」であることを見いだしました。本研究課題の提案時に既にその大枠は捉えておりましたが、本研究開始の後に、「起源細胞」を別の方法でラベルしても同じ細胞群を捉えられることを示し、また脳のどの場所にどの程度「起源細胞」が存在するか、「起源細胞」が胎生期のどの時期から細胞周期をゆっくりさせるのか、といったこの細胞群の性質を解明し、その知見を含めて論文として発表することが出来ました(Furutachi et al. Nature Neuroscience 2015, in press) (図1)。

また、「起源細胞」の特徴となる「ゆっくり分裂する」という性質を担うのが p57 という細胞周期制御因子であり、p57 の発現上昇が「起源細胞」を作るのに必須であることも見いだしました。特に今年(2015年)になってから、p57 を過剰発現すると胎生期の神経幹細胞から作られる成体神経幹細胞の特徴を備えた細胞の数が増加する、という重要な実験結果を得ました

(Furutachi et al. Nature Neuroscience 2015, in press) (図1)。

このことは、p57 の量が成体神経幹細胞の数を決める主要な要素であることを示しています。従って今後の研究によって「p57 の量がいかなるメカニズムで制御されているか」を明らかにすることで成体神経幹細胞の数の制御の理解につながるようになります。またその知見に基づき、様々なストレスや病態のコンテキストにおける成体神経幹細胞への影響を分子的に解明することも可能になるかもしれません。そのような大きな価値を持った知見であると考えています。

さらに本年度は、胎生期においてゆっくり分裂する「起源細胞群」と素早く分裂して脳構築に貢献している「その他の神経幹細胞群」をセルソーターを用いて分離し、それぞれの細胞群で特徴的に発現している分子を解析する試みを行いました。その中でいくつか「起源細胞群」に特異的に発現する分子の候補を見いだしましたので、来年度よりその機能解析に取り組む予定です。

