

研究課題別評価

1 研究課題名: 大脳神経系前駆細胞の生死の制御とその生理的意義

2 研究者氏名: 後藤 由季子

研究員: 鎌倉幸子(研究期間 H13.12.1~H16.3.31)

樋口麻衣子(研究期間 H16.8.1~H16.11.30)

3 研究の狙い:

マウス胎生期大脳皮質由来の神経系前駆細胞は、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへの多分化能を持った組織幹細胞として捉えられている。大脳皮質をモデル系として、神経系前駆(幹)細胞の増殖と分化および細胞死を制御する分子メカニズムを検討し、組織の大きさと質を決める機構の理解に迫った。ひとつの焦点は、増殖から分化への転換機構である。もうひとつの焦点は分化と細胞死の連携あるいは増殖と細胞死の連携である。本研究では特にひとつ目の課題に関連して増殖・自己複製に関与する分子とニューロン分化に関与する分子の同定とメカニズムの解析を行った。胎生期の大脳皮質において、神経幹細胞は自己複製期 ニューロン分化期 グリア分化期と、発生時期に従ってその運命を変化させる。分化のタイミングは非常に厳密に制御され、最終的な細胞の数を決定する重要な要因であるが、その制御メカニズムは未だ大部分が不明である。また細胞死も細胞の数(と質)を決定する重要な要因である。本さきがけ研究では、神経幹細胞の自己複製から分化に移行するタイミングおよび細胞死がいかなる分子メカニズムで制御されているかを明らかにし、大脳皮質という組織をモデル系に細胞の数と質が制御される機構を理解することを目的とした。

4 研究成果:

本研究において、大脳皮質由来神経幹細胞のニューロン分化誘導因子として Wnt7a を同定した(Hirabayashi et al. Development 2004)。また、神経幹細胞の自己複製において重要な Notch の下流シグナル伝達を解析し、転写因子 STAT3 が主要な役割を果たすことを明らかにした(Kamakura et al. Nat.Cell Biol. 2004)。ここで特筆すべき点は、これらのシグナル分子による神経幹細胞の運命制御が、神経幹細胞の“時期”に依存しているという結果である。すなわち、Wnt シグナルは、早期の神経幹細胞においては自己複製を促進するのに対して、後期の神経幹細胞においては逆に自己複製を抑制し分化を促進した。また Notch-STAT3 経路も早期の神経幹細胞においては自己複製の促進に働き、後期においてはアストロサイト分化に働いた。以上の結果は、神経幹細胞の自己複製からニューロン分化への運命転換が、分化誘導因子の発現上昇や自己複製促進因子の発現低下だけで説明されるものではなく、むしろ同じシグナル分子に対する神経幹細胞側の応答性の時期依存的な変化(intrinsic な細胞状態の変化)が、増殖から分化への運命転換の鍵を握っていることを示唆している。

大脳皮質神経幹細胞の生死制御機構を検討し、Notch シグナルが未分化な神経幹細胞の生存促進に重要な役割を果たすことを見出した(Oishi et al. Dev.Biol. 2004)。またこのとき、Notch の下流で分化抑制に働く Hes たんぱく質は Notch による生存促進には関与せず、Bcl-2 と Mcl-1 の発現上昇を介した新しい経路によって Notch が神経幹細胞の生存促進に貢献することを示した。

大脳皮質神経幹細胞の増殖からニューロン分化への転換メカニズムを知る手がかりとして、早期には増殖促進に働き、後期には分化促進に働くシグナル経路を同定することが出来た。これらのシグナルがどのようなメカニズムで増殖と分化を時期特異的に制御するかを明らかにすることが、次の重要なステップであると考えている。そのためには、各シグナル因子の直接のターゲットを同定し、その時期特異的制御を検討することが鍵となる。これまでに Wnt- β -catenin 経路がニューロン分化を促進する際、neurogenin1(ngn1)遺伝子がターゲット分子のひとつであることを明らか

にした。Ngn1 は Ngn2 と共に大脳皮質におけるニューロン分化に必須の役割を果たす転写因子であり、ニューロン分化のタイミングを決定する因子であると考えられている。しかしこれまでその発現制御機構に関してはほとんどわかっていなかった。従って、Wnt 経路による ngn1 遺伝子制御の解明はニューロン分化のタイミングを理解する上で大きな意味を持つ。また、STAT3 がいかなるターゲット遺伝子の発現を介して神経幹細胞の自己複製の促進およびニューロン分化の抑制に働いているかについても今後検討する予定である。

5 自己評価:

当初は大脳神経系前駆細胞の生死制御と増殖・分化の関わりが中心となる予定であったが、研究の展開から生死制御のメカニズムに加えて増殖から分化への転換へと重点がシフトした。本研究の遂行において、ポスドク研究者の参加が不可欠であった。

6 研究総括の見解:

神経幹細胞に着目し、増殖から分化への転換メカニズムをシグナル分子レベルで追求し、同一シグナル分子に対する細胞の応答性(状態の変化)が時期依存的に変化し、制御されることを見出した成果は、高く評価し得る。但し、初期の目標の一つであった、分化方向転換の鍵を握る究極のメカニズムの追求は今後の課題として残った。今後、単なるシグナル分子種、および関連遺伝子の個別的な追求にとどまることなく、新たなブレークスルーに向かって焦点を定め、設定課題の本質の解明に向かって掘り下げた研究を進めて欲しい。

7 主な論文:

1. Oishi, K., Kamakura, S., Isazawa, Y., Yoshimatsu, T., Kuida, K., Nakafuku, M., Masuyama, N. and Gotoh, Y.
Notch promotes survival of neural precursor cells via mechanisms distinct from those regulating neurogenesis.
Dev. Biol. In press (2004)
2. Kamakura, S., Oishi, K., Yoshimatsu, T., Nakafuku, M., Masuyama, N. and Gotoh, Y.
Hes binding to STAT3 mediates crosstalk between Notch and JAK-STAT signaling.
Nature Cell Biol. 6, 547-554. (2004)
3. Tsuruta, F., Sunayama, J., Mori, Y., Shimizu, S., Tsujimoto, Y., Yoshioka, K., Masuyama, N. and Gotoh, Y.
JNK promotes Bax translocation to mitochondria through phosphorylation of 14-3-3 proteins.
EMBO J. 23, 1889-1899. (2004)
4. Hirabayashi, Y., Itoh, Y., Tabata, H., Nakajima, K., Akiyama, T., Masuyama, N. and Gotoh, Y. The Wnt-beta-catenin pathway directs neuronal differentiation of cortical neural precursor cells
Development 131, 2791-2801. (2004)

受賞

- 平成15年 第1回分子生物学会三菱化学奨励賞
平成16年 第9回日本女性科学者の会奨励賞
平成16年 平成16年度日本癌学会奨励賞