

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－イスラエル研究交流）

1. 研究課題名：「成体脳の神経幹細胞：遺伝子操作と IN VIVO における長期組み込みの評価」
2. 研究期間：平成22年11月～平成26年3月
3. 支援額： 総額 15,000,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

| | 氏名 | 所属 | 役職 |
|-------------|-------|-------------|------|
| 研究代表者 | 影山龍一郎 | 京都大学ウイルス研究所 | 教授 |
| 研究者 | 大塚俊之 | 京都大学ウイルス研究所 | 准教授 |
| 研究者 | 今吉格 | 京都大学ウイルス研究所 | 准教授 |
| 研究者 | 楯谷智子 | 京都大学ウイルス研究所 | 助教 |
| 研究者 | 坂本雅行 | 京都大学ウイルス研究所 | 大学院生 |
| 研究者 | 平野響子 | 京都大学ウイルス研究所 | 大学院生 |
| 参加研究者 のべ 6名 | | | |

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

| | 氏名 | 所属 | 役職 |
|-------------|--------------|--------|------|
| 研究代表者 | Adi Misrahi | ヘブライ大学 | 教授 |
| 研究者 | Yoav Livneh | ヘブライ大学 | 大学院生 |
| 研究者 | Yoav Adam | ヘブライ大学 | 大学院生 |
| 研究者 | Maya Sherman | ヘブライ大学 | 大学院生 |
| 参加研究者 のべ 4名 | | | |

5. 研究・交流の目的

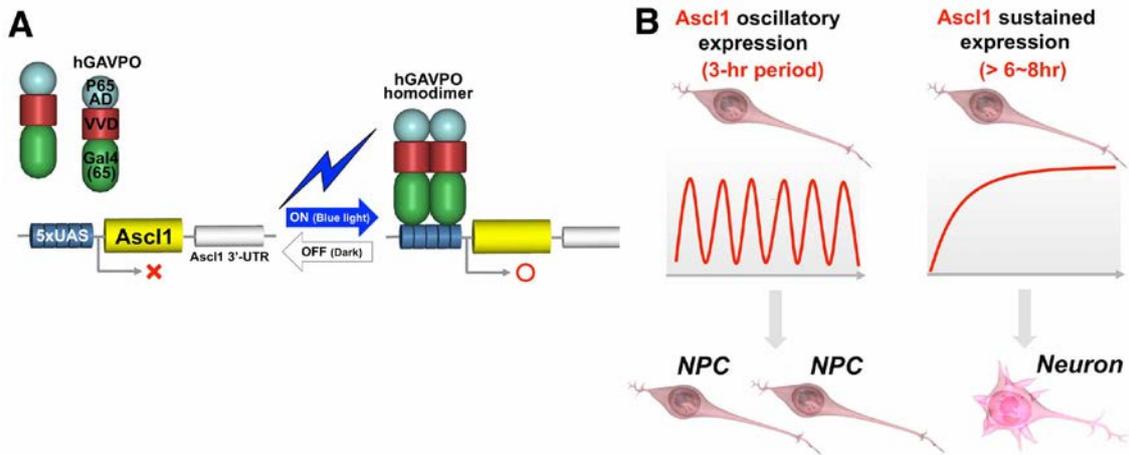
本研究交流は、成体脳ニューロンの発生過程における神経幹細胞の増殖や分化を遺伝子操作によって制御し、新たに生まれたニューロンの構造や機能を長期にわたって解析することを目的とする。具体的には、日本側で遺伝子改変マウスやレンチウイルスベクターを作製して神経幹細胞を遺伝子操作し、イスラエル側でマウスの新生ニューロンの長期解析技術を開発する。

両国の研究チームが相互補完的に取り組むことで、遺伝子操作した神経幹細胞から神経回路再生に至る過程の長期解析が可能となり、移植した神経幹細胞の有効性評価方法が開発され、神経幹細胞を使った再生医療に大きな影響を与えることが期待される。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

GAVPO ベクターによる光遺伝学的手法を用いて、Mash1/Ascl1 の自由自在な発現制御に成功した（下図 A）。この手法を用いることによって、青色光の照射パターンを変えることで、Mash1/Ascl1 を発現振動させたり、持続発現させることが可能になった。Mash1/Ascl1 の持続発現によって効率よくニューロン分化を誘導でき、発現振動によって神経幹細胞の増殖能を活性化できた（下図 B）（Imayoshi et al. (2013) Science; Imayoshi & Kageyama, (2014) Neuron）。この手法によって成体脳ニューロン新生を活性化するための基本技術を確立できた。今後、これらのシステムを使って、成体脳ニューロン新生の活性化および長期解析を試みるための基盤となる。



図：光遺伝学的手法による神経幹細胞制御。(A) GAVPO ベクターによる光遺伝学的手法を用いた Mash1/Ascl1 の発現制御。青色光照射で効率よく Mash1/Ascl1 の発現を誘導できる。(B) このシステムを用いて Mash1/Ascl1 を持続発現させると効率よくニューロン分化を誘導でき、発現振動によって神経幹細胞の増殖能を活性化できた。

6-2 人的交流の成果

相手側との研究交流によって日本側若手教員や大学院生が成体脳における新生ニューロンの長期解析技術を学ぶことができた。さらに、相手側のより高度な測定技術を導入中である。困難な場合は、イスラエル側から若手研究者を派遣してもらう予定である。一方、開発済みあるいは開発中の遺伝子改変マウスやレンチウイルスについて、詳細な情報を相手側に提供した。新たに開発したレンチウイルスと LED-光ファイバーシステムの有用性が確認できれば、今後、研究交流の増加/持続的発展につながる可能性が高い。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

| 論文 or 特許 | ・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等 | 備考 |
|----------------|---|----|
| 論文 | Imayoshi, I., Isomura, A., Harima, Y., Kawaguchi, K., Kori, H., Miyachi, H., Fujiwara, T.K., Ishidate, F., and Kageyama, R. (2013) Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. <i>Science</i> 342, 1203-1208. | |
| 論文 | Imayoshi, I., and Kageyama, R. (2014) bHLH factors in self-renewal, multipotency, and fate choice of neural progenitor cells. <i>Neuron</i> 82, 9-23. | |
| 論文 | Sakamoto, M., Ieki, N., Miyoshi, G., Mochimaru, D., Hirano, K., Miyachi, H., Imura, T., Yamaguchi, M., Fishell, G., Mori, K., Kageyama, R., and Imayoshi, I. (2014) Continuous postnatal neurogenesis contributes to the formation and maintenance of the functional olfactory bulb neural circuit. <i>J. Neurosci.</i> in press. | |
| 論文 | Tateya, T., Imayoshi, I., Tateya, I., Hamaguchi, K., Torii, H., Ito, J., and Kageyama, R. (2013) Hedgehog signaling regulates prosensory | |

| | | |
|----|--|--|
| | cell properties during the basal-to-apical wave of hair cell differentiation in the mammalian cochlea. Development 140, 3848-3857. | |
| 特許 | 発明の名称：幹細胞の増殖と分化の光遺伝学的制御方法、国内特許出願、出願日：平成25年9月18日、出願番号：特願2013-193582、出願人：国立大学法人京都大学、発明者：影山龍一郎・磯村彰宏・今吉格 | |