

研究種目：特定領域研究

研究期間：2007～2011

課題番号：19057009

研究課題名（和文） 幹細胞システムにおける非対称分裂による増殖と分化の振り分け機構

研究課題名（英文） Mechanisms underlying stem cell asymmetric divisions that bifurcate proliferation and differentiation into daughters

研究代表者

松崎 文雄 (Matsuzaki Fumio)

独立行政法人理化学研究所・非対称細胞分裂研究グループ・グループディレクター

研究者番号：10173824

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：1. 分化 2. 増殖 3. 非対称分裂 4. 神経幹細胞

1. 研究計画の概要

幹細胞は、しばしば、非対称細胞分裂によって、幹細胞自身を自己複製するとともに分化細胞を生じる。自律的な非対称分裂を行うショウジョウバエ神経幹細胞、および、細胞間相互作用に依存した非対称分裂を行うマウス神経幹細胞をモデル系として、未分化能（細胞増殖能）や分化能を娘細胞に振り分けるメカニズムに取り組み、自律的および非自律的な非対称分裂に共通するメカニズムと特異的なしくみを明らかにする。

2. 研究の進捗状況

マウスの神経幹細胞の非対称分裂に関して、スライス培養を用いた詳細なタイムラプス解析を行った。その結果、哺乳類の神経発生の常識をくつがえし、マウス神経幹細胞は神経上皮面に平行に分裂することで、完全な上皮構造をもつ幹細胞と basal 画分を欠いた娘細胞を非対称に生じることを示し、幹細胞の自己複製に上皮構造が積極的な意味を持つことを明らかにした (Nature Cell Biology 2008)。

神経幹細胞が細胞周期依存的に行う細胞核のエレベーター運動に関しても解析を加えてきた。滑脳症の原因遺伝子などの研究から、G2 期の細胞核の下降運動はチューブリン・ダイニンモーターシステムによって駆動されていることが知られている。しかしながら、この運動が細胞周期とカップルする仕組みに関しては今まで不明であった。本研究では、Tpx2 という微小管結合因子の細胞核から細胞質への移行がその引き金になっていることを明らかにした。さらに、G1 期の上昇核運動が、微小管モーターによって引き起こされ

る G2 期細胞核の下降運動による非自律的な運動であること（混雑回避モデル）を、実験と数理モデルにより明らかにし、核のエレベーター運動が細胞増殖と組織構築の調和をもたらす細胞周期依存性メカニズムであることを提唱した（投稿中）。

ショウジョウバエ神経幹細胞の細胞極性を制御する aPKC-PAR 複合体は、Aurora A が PAR6 をリン酸化することで正に制御されることが知られているが、脱リン酸化酵素 PP2A による PAR6 の脱リン酸化により負に制御され、非対称分裂に必須であることを明らかにした (Journal of Cell Science 2009)。さらに、組織と幹細胞の関係を規定するメカニズムを見いだしつつある。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進んでいる

（理由）当初の研究目的であった自律的幹細胞メカニズムと非自律的な幹細胞維持機構に関して、それぞれ新知見が得られているため。

4. 今後の研究の推進方策

哺乳類、ショウジョウバエとも、幹細胞が自己複製と分化を行いつつ、組織全体との関係性を正しく制御する発生メカニズムを分子レベルで解明することに全力をつくす方針である。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 6 件）

1) Yamamoto Y, Izumi Y, Matsuzaki F. The GC

kinase Fray and Mo25 regulate Drosophila asymmetric divisions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1;366(1):212-8. (2008) 査読

2) Konno D, Shioi G, Shitamukai A, Mori A, Kiyonari H, Miyata T, Matsuzaki F. Neuroepithelial progenitors undergo LGN-dependent planar divisions to maintain self-renewability during mammalian neurogenesis. *Nat Cell Biol.* 10(1):93-101. (2008) 査読有

3) Arakawa T, Iwashita M, Matsuzaki F., Suzuki T, Yamamoto T. Paths, elongation, and projections of ascending chick embryonic spinal commissural neurons after crossing the floor plate. *Brain Res.* 5;1223:25-33. (2008) 査読有

4) Kawaguchi A, Ikawa T, Kasukawa T, Ueda HR, Kurimoto K, Saitou M, Matsuzaki F. *Development.* 135(18):3113-24. (2008) 査読有

5) Shioi G, Konno D, Shitamukai A, Matsuzaki F. Structural basis for self-renewal of neural progenitors in cortical neurogenesis. *Cereb Cortex.* 19 Suppl 1:i55-61. (2009) 査読有

6) Ogawa H, Ohta N, Moon W, Matsuzaki F. Protein phosphatase 2A negatively regulates aPKC signaling by modulating phosphorylation of Par-6 in Drosophila neuroblast asymmetric divisions. *J Cell Sci.* 15;122(Pt 18):3242-9. (2009) 査読有

[学会発表] (計 12 件)

1) Matsuzaki F. Roles of spindle orientation in self-renewal and differentiation of neural progenitors CORTICAL DEVELOPMENT. 2008. 5. 22 Crete, GREECE

2) Matsuzaki F. Enhancer suppressor screen for Drosophila aPKC mutants. The16th EMBO Workshop on MOLECULAR AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY OF DROSOPHILA. 2008. 6. 24 Crete, GREECE

3) Matsuzaki F. Self renewal of neural progenitors during mammalian brain development. 第 31 回日本神経科学大会 2008. 7. 11 東京都

4) Matsuzaki F. Self renewal and differentiation of mammalian neural progenitor cells. UTMACC-CDB Joint Symposium on: Vertebrate Development and

Organogenesis. 2008. 11. 20 Houston, USA

5) Matsuzaki F. Self renewal and differentiation of mammalian neural progenitor cells. San Francisco-Japan Joint Meeting on Vertebrate Organogenesis. 2008. 11. 25 San Francisco, USA

6) Matsuzaki F. Self Renewal and Differentiation of Mammalian Neural Stem Cells. International Symposium "Cell Cycle and Cell Architecture" 2009. 2. 27 愛知県名古屋

7) Matsuzaki F. Self-renewal and Differentiation of Mammalian Neural Stem Cells. CDB Symposium 2009 Shape and Polarity 2009. 3. 23 CDB RIKEN 兵庫県神戸市

8) Matsuzaki F. Self-renewal and Differentiation of mammalian neural stem cells. Bilateral workshop on developmental biology 2009. 5. 8 Beijing, CHINA

9) Matsuzaki F. Mechanisms controlling neural cell fate specification in mouse hippocampus. Construction and Reconstruction of the Brain 2009. 10. 8 兵庫県淡路市

10) Matsuzaki F. Dynamic homeostasis of neural stem cells in the developing brain. International Symposium: 8th TLL Symposium Neurodevelopment, Behaviour and Disease 2010. 2. 2 SINGAPORE

11) Matsuzaki F. Self-renewal and differentiation of neural stem cells International Symposium. "Cell Cycle and Development" 2010. 3. 17 京都府京都市

[図書] (計 2 件)

著者名、出版社名、書名、発行年 (西暦)、総ページ数 (最初と最後の頁)

1) 今野大治郎、松崎文雄 東京大学出版会 シリーズ脳科学第 4 巻「脳の発生と発達」(2008 年) P87~P103

2) 今野大治郎、松崎文雄 秀潤社 細胞工学 Vol. 28 No. 1 (2009 年) P39~P44

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)