

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成 27年度採択分  
平成 30年 3月 5日現在

神経幹細胞の分化運命を決める統合的メカニズムの解明

Elucidation of mechanisms regulating neural  
stem/progenitor cell fate

課題番号：15H05773

後藤 由季子 (GOTOH YUKIKO)

東京大学大学院薬学系研究科・教授



研究の概要

脳は、神経幹細胞が非常に様々な種類の細胞を必要な数、必要な場所で産む事で作られる。本研究では、脳発生において神経幹細胞が分化運命を決めるメカニズムについて、クロマチン制御を中心に調べる。特にニューロン分化ポテンシャルの分子的基盤とその発生過程における制御機構を検討した。

研究分野：総合生物 神経科学

キーワード：幹細胞生物学・再生・修復・クロマチン制御

1. 研究開始当初の背景

脳は、神経幹細胞が非常に様々な種類の細胞を必要な数、必要な場所で産む事で作られる。例えば大脳新皮質の神経幹細胞は、6層にわたる種々の興奮性ニューロンとグリア細胞（アストロサイト等）を必要な数産み出す。しかも、これらの細胞をランダムに生み出すのではなく、脳発生の時間軸に沿って順序良く、まず6層→5層→4層→2/3層のニューロンを産み、次にアストロサイトを産む。産み出される細胞種の時間順序が大脳新皮質における空間配置に反映されるため、「神経幹細胞の中の時間情報」が、「大脳皮質内の空間情報」を理解する鍵となる。では、「時間情報に従って」神経幹細胞の分化運命はいかなるメカニズムで制御されているのだろうか？

2. 研究の目的

我々はこれまでに、ポリコーム群タンパク質と HMGA タンパク質が時期依存的な神経幹細胞の運命制御において重要な役割を果たす事を報告した(Hirabayashi et al. Neuron 2009; Kishi et al. Nat. Neurosci. 2012; Morimoto-Suzuki et al. Development 2014)。そこで本研究ではこれらのクロマチン制御因子の「時期依存的」「遺伝子座特異的」な

制御機構を明らかにすることで神経幹細胞の運命を司るメカニズムの理解に迫る事を目的(1)とする。

また我々は最近、成体期においてもニューロン産生し続ける神経幹細胞の胎生期における起源細胞群を初めて同定した

(Furutachi et al. Nat. Neurosci. 2015)。そこでその細胞群を形成・維持するメカニズムについて特にクロマチン状態に焦点を当てて調べ、分化運命制御機構等を他の胎生期神経幹細胞と比較検討することを目的(2)とする。

神経回路の中心素子「ニューロン」には、複雑な情報を処理し伝達するために種々の特徴的な形質が備わっている。そのため分化の際には、数千もの遺伝子発現変化が観察されるが、いかにしてこの数多くの遺伝子をいっせいに選択的・統合的に制御できるのかについては未だ全く明らかではない。そこでクロマチン状態に焦点を当ててそのメカニズムを明らかにすることを目的(3)とする。

3. 研究の方法

(1)大脳皮質の胎生期神経幹細胞における時期依存的な運命転換メカニズム

i)ポリコーム群タンパク質が神経幹細胞にお

いて、発生時期依存的かつ遺伝子座特異的にターゲット遺伝子を制御するメカニズムを検討する。ポリコーン群タンパク質(PRC1, PRC2)が制御するヒストン修飾のゲノムワイドな解析を行い、また制御因子候補の過剰発現および遺伝子破壊実験を行ってその貢献を検討する。

ii)HMGA タンパク質のゲノムワイドな遺伝子制御機構を検討する。結合部位の同定とその欠損実験を行う。神経幹細胞の発生時期依存的な変化と、神経幹細胞のニューロン分化過程におけるクロマチンの核全体の変化について調べる。

(2)成体神経幹細胞の胎生期「起源細胞」における分化能制御メカニズム

胎生期における「成体神経幹細胞の起源細胞」と、同じ脳領域に存在する他の胎生期神経幹細胞を比較して、「成体神経幹細胞の起源細胞」に特徴的な性質、特に分化能に関わるメカニズムの同定を試みる。既に、「起源細胞」においてはポリコーン群タンパク質を構成する因子の発現が異なるという予備的結果を得ているので、その違いが時期依存的な分化運命転換の有無に貢献する可能性を検討する。

(3)胎生期神経幹細胞のニューロン分化過程における遺伝子発現制御メカニズム

胎生期大脳新皮質の神経幹細胞がニューロンへと分化・成熟する過程の各段階の細胞を分取する手法を確立し、それを用いてクロマチン状態を検討するとともに制御因子の同定を目指す。

#### 4. これまでの成果

・大脳新皮質神経幹細胞において、ポリコーン群タンパク質には複数の異なる状態が存在し、それらが異なる時期で違う役割を果たしていることを見出した。

・ゲノムワイドにヒストン修飾と HMGA タンパク質の関連を調べ、特徴的な相関を示す修飾を同定した。

・胎生期神経幹細胞の遺伝子発現解析を行い、成体神経幹細胞の起源となる分裂頻度の低い細胞群の中にもさらにサブ集団が存在することを示唆する結果を得た。そこで現在それらのサブ集団の単離を行うマーカーの取得を目指している。そしてこの細胞集団を単離してクロマチン状態の特徴を抽出し、ポリ

コーン等の寄与を検討する予定である。

・胎生期大脳新皮質の特定の時期の神経幹細胞をラベルし、その細胞がニューロンへと分化・成熟する過程の各段階の細胞を分取する手法を確立した。この手法を用いて、ニューロン分化・成熟過程において、クロマチン状態の変化がゲノム中の広い部分で起こることを見出した。そこで現在、クロマチン状態変化が起こるゲノム部位の特徴を抽出し、メカニズムの同定を目指している。

#### 5. 今後の計画

上述のように計画は順調に進んでおり、このまま当初の予定を続行する。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Lanjakornsiripan, D., Pior, B.J., Kawaguchi, D., Furutachi, S., Tahara, T., Katsuyama, Y., Suzuki, Y., Fukazawa, F. and Gotoh, Y. : Layer-specific heterogeneity of astrocytes and its dependence on neuronal layers. **Nat. Comm.** in press.

2. Kawai, H., Kawaguchi, D., Benjamin D. Kuebrich, Kitamoto. T., Yamaguchi. M., Gotoh, Y., and Furutachi. S. :Area-specific regulation of quiescent neural stem cells by Notch3 in the adult mouse subependymal zone. **J. Neurosci.** 37, 11867-11880, 2017.

3. Itoh, Y., Higuchi, M., Oishi, K., Kishi, Y., Okazaki, T., Sakai, H., Miyata, T., Nakajima, K. and Gotoh, Y. : The PDK1-Akt pathway regulates radial neuronal migration and microtubules in the developing mouse neocortex. **PNAS.** 113, E2955-64, 2016.

4. Nagao, M., Ogata, T., Sawada, Y. and Gotoh, Y. : Zbtb20 promotes astrocytogenesis during neocortical development. **Nat. Comm.**7:11102, 2016.

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~molbio/>