

平成27年度(基盤研究(S)) 研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

生物系(総合生物)



研究課題名 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

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

ごとう ゆきこ
後藤 由季子

研究課題番号: 15H05773 研究者番号: 70252525

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

【研究の背景・目的】

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?

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を調べ、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。

【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。ポリコーム群タンパク質(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、同じ脳領野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ム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。

【期待される成果と意義】

ES, iPS細胞など様々な幹細胞において、ある系譜への分化が決まるとそれ以外の系譜に関する分化運命遺伝子群の発現は抑制される。この抑制にポリコーム群タンパク質が中心的な役割を果たす事が知られているが、いかにしてポリコーム群タンパク質が特定の分化遺伝子を選んで抑制するのか、という重大な問題については未だほとんど分かっていない。本研究は「in vivo」で発生段階依存的にポリコーム群タンパク質が分化運命遺伝子を抑制する」系として有用な神経幹細胞に焦点をあて、この問題に迫りたい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Furutachi, S., Miya, H., Watanabe, T., Kawai, H., Yamasaki, N., Harada, Y., Imayoshi, I., Nelson, M., K.I. Nakayama, Hirabayashi, Y. and Gotoh, Y.: Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nat Neurosci.* 18(5):657-65, 2015

Kishi, Y., Fujii, Y., Hirabayashi, Y. and Gotoh, Y.: HMGA proteins regulate global chromatin state and the neurogenic potential in neocortical precursor cells. *Nat. Neurosci.* 15, 1127-1133, 2012.

【研究期間と研究経費】

平成27年度-平成31年度 143,000千円

【ホームページ等】

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