

令和元年5月27日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K06947

研究課題名(和文) Hmga2とポリコーム群タンパク質による神経幹細胞の増殖期制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Regulation of expansion phase of neural stem cells by Hmga2 and PcG

研究代表者

岸 雄介 (Kishi, Yusuke)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・講師

研究者番号：00645236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：神経幹細胞は発生時期依存的にその性質を大きく変化させることが知られている。発生早期においては、盛んに増殖を繰り返すことで神経幹細胞の数を増やし(増殖期)、発生中期にはニューロンを産生する(ニューロン分化期)。この神経幹細胞の運命転換のタイミングを適切に制御することは、最終的な脳の大きさや機能を決定するが、現在までに神経幹細胞の増殖期からニューロン分化期への移行メカニズムは明らかにされていない。その原因の一つは、増殖期神経幹細胞で簡便に遺伝子操作を行えなかった点が挙げられる。本研究では簡便な遺伝子操作法を開発した。これにより、神経幹細胞の運命転換メカニズムの一端を明らかにすることに成功している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって開発した新規遺伝子導入法は、「幹細胞がどのようにして分化細胞を産生し始めるのか」という幹細胞生物学における根源的な問いに答えるツールとして利用できる。特に、ES細胞のような培養細胞ではなく、生体内の神経幹細胞でそれを検討できることが非常に重要である。また近年の研究から、神経幹細胞の増殖期からニューロン分化期への転換の異常が、結果として成人における自閉症などの精神疾患の原因になることが示唆されてきている。新規遺伝子導入法を活用することで、その因果関係や制御メカニズムを明らかにし、増殖期からニューロン分化期への転換異常による様々な疾患の原因究明、治療法開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Neurons and glial cells in the central nervous system are derived from neural stem/progenitor cells (NPCs). During the early stage of mouse neocortical development, NPCs proliferate symmetrically to increase their pool size (the expansion phase). They then switch to the asymmetric mode of division and sequentially generate neurons (the neurogenic phase) and glial cells (the gliogenic phases). The transition of the expansion-to-neurogenic phase is critical for determining the number of NPCs and thus should be strictly regulated. However, it remains unclear how the timing of this transition is regulated and how its dysregulation influences brain organogenesis, partly due to the difficulty of genetic manipulation of NPCs during the expansion phase. In this study, we developed a new method to manipulate genes-of-interest in NPCs during the expansion phase, and found a mechanism to regulate the fate transition of NPCs.

研究分野：分子生物学

キーワード：神経幹細胞 増殖期 Hmga2 ポリコーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳の高次機能をつかさどる大脳新皮質の幹細胞である神経幹細胞は、発生時期依存的にその性質を大きく変化させることが知られている。発生早期においては、盛んに増殖を繰り返すことで神経幹細胞の数を増やし(増殖期)、発生中期にはニューロンを産生する(ニューロン分化期)。その後、発生後期になるとニューロンは産生しなくなりアストロサイトなどのグリア細胞を産生する(グリア分化期)。

2. 研究の目的

この神経幹細胞の運命転換のタイミングを制御することは、最終的な脳の大きさや機能を決定するため、厳密に決定される必要がある。例えば、増殖期からニューロン分化期への移行のタイミングが遅くなると、神経幹細胞の数が過剰になって脳は異常に大きくなると考えられる。しかしながら、現在までに神経幹細胞の増殖期からニューロン分化期への移行メカニズムはほとんど明らかにされていない。本研究では、神経幹細胞が増殖期からニューロン分化期へと運命転換するメカニズムの解明を目指した。

3. 研究の方法

これまで増殖期からニューロン分化期への移行メカニズムが明らかとなっていなかった原因の一つは、この時期の神経幹細胞において簡便に遺伝子操作を行うことができなかった点が挙げられる。そこで、本研究ではまずその遺伝子操作法を開発することを目指した。

4. 研究成果

本研究において増殖期神経幹細胞に適用できる簡便な遺伝子操作法を開発した。これにより実際に、神経幹細胞の運命転換メカニズムの一端を明らかにすることに成功している。

本研究によって開発した新規遺伝子導入法は、「幹細胞がどのようにして分化細胞を産生し始めるのか」という幹細胞生物学における根源的な問いに答えるツールとして利用できる。特に、ES細胞のような培養細胞ではなく、生体内の神経幹細胞でそれを検討できることが非常に重要である。

また近年の研究から、神経幹細胞の増殖期からニューロン分化期への転換の異常が、結果として成人における自閉症などの精神疾患の原因になることが示唆されてきている。新規遺伝子導入法を活用することで、その因果関係や制御メカニズムを明らかにし、増殖期からニューロン分化期への転換異常による様々な疾患の原因究明、治療法開発につながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

Ubiquitination-independent repression of PRC1 targets during neuronal fate restriction in the developing mouse neocortex

Masafumi Tsuboi#, [Yusuke Kishi](#)#, Wakana Kyojuka, Haruhiko Koseki, Yusuke Hirabayashi, and Yukiko Gotoh* (#Equal contribution, *Correspondence)
Developmental Cell, 47, 758–772. 2018

Regulation of Chromatin Structure During Neural Development

[Yusuke Kishi](#)* and Yukiko Gotoh (*Correspondence)
Frontiers in Neuroscience, 12:874, 2018, Review

The PDK1-Akt Pathway Regulates Radial Neuronal Migration and Microtubules in the Developing Mouse Neocortex

Yasuhiro Itoh*, Maiko Higuchi, Koji Oishi, [Yusuke Kishi](#), Tomohiko Okazaki, Hiroshi Sakai, Takaki Miyata, Kazunori Nakajima and Yukiko Gotoh*
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 113(21):E2955-64, 2016

[学会発表](計 12 件)

岸雄介、木下隆太、後藤由季子
神経発生におけるペリセントロメア領域の役割
第41回日本分子生物学会年会
2018年11月28-30日、パシフィコ横浜

[Yusuke Kishi](#), Hikaru Eto, Haruhiko Koseki and Yukiko Gotoh
Chromatin regulation of neural stem cell fate during neocortical development
2018 Joint Meeting between The Neurodevelopmental Biology Section of The Korean Society for Molecular and Cellular Biology and Japanese Developmental Neuroscientists

2018年6月8-9日、韓国

May. 2018

Yusuke Kishi, Masafuji Tsuboi, Naohiro Kuwayama, Yusuke Hirabayashi, Yukiko Gotoh
Chromatin regulation of neural stem cell fate during neocortical development
International Society for Developmental Neuroscience (ISDN) 2018 in Nara (Nara, Japan),
Poster presentation

岸雄介

神経発生を in vivo で理解するための技術開発
- 非造血系組織の生体内における発生理解に向けて -
ConBio2017
2017年12月6-12日
神戸国際会議場

岸雄介、壺井将史、平林祐介、衛藤光、桑山尚大、古関明彦、後藤由季子
Polycomb 複合体による神経幹細胞の運命制御機構
ConBio2017
2017年12月6-12日
神戸国際会議場

岸雄介、平林祐介、衛藤光、桑山尚大、鈴木穰、古関明彦、後藤由季子
第69回日本細胞生物学会大会
2017年6月13-15日、仙台国際センター（宮城）
クロマチン制御による神経幹細胞の運命制御機構

岸雄介、後藤由季子

Active Motif Tokyo Chromatin Club 2nd Meeting
2017年6月16日、慶応大学（東京）
クロマチン制御による神経幹細胞の運命制御機構

岸雄介

神経発生におけるクロマチン構造制御の役割
名古屋大学、IGER SEMINAR/アドバンス生命理学特論
2016年10月21日
名古屋大学（愛知県）

岸雄介、川路啓太、坂井星辰、後藤由季子
大脳新皮質ニューロン分化過程におけるクロマチン構造変化
第89回日本生化学会大会
2016年9月25-27日
仙台国際センター（宮城県）

Aug. 2015

Yusuke Kishi, Yusuke Hirabayashi, Kelsey Tyssowski, Haruhiko Koseki, Yutaka Suzuki and
Yukiko Gotoh
Locus-Specific Expansion of Polycomb Domain Determines the Temporal Repression of the
Neurogenic Genes in Neocortical Development, International Symposium on Chromatin
Structure, Dynamics, and Function, (Awaji, Japan), Oral presentation

岸雄介

クロマチン制御による神経幹細胞の制御機構の解明
平成27年度大分大学全学研究推進機構テニユアトラックプログラムセミナー
2015年5月26日
大分大学

Yusuke Kishi, Yusuke Hirabayashi, Kelsey Tyssowski, Haruhiko Koseki, Yutaka Suzuki,
Yukiko Gotoh
Locus-specific expansion of Polycomb domain determines the temporal repression of the
neurogenic genes in neocortical development
第14回幹細胞シンポジウム
2016年5月20-21日
淡路夢舞台（兵庫県）

〔図書〕(計 5 件)

神経幹細胞の運命制御における lncRNA の役割
木下隆太、岸雄介、後藤由季子
医薬ジャーナル, Clinical Calcium, Vol.27 No.6
2017 年 6 月

分化細胞からのシグナル伝達による神経系前駆細胞の分化運命制御
坂井星辰、岸雄介
医学書院, 生体の科学, Vol.68 No.1
2017 年 2 月

神経細胞における RNA-seq -シングルセル RNA-Seq による新たな細胞種の発見を例に-
岸雄介
羊土社, 実験医学別冊 NGS アプリケーション RNA-Seq 実験ハンドブック, 212-216
2016 年 3 月

神経発生における遺伝子発現パターンの制御メカニズム
岸雄介
クバプロ, ブレインサイエンス・レビュー2016, 213-236
2016 年 3 月

神経発生におけるローカルおよびグローバルなクロマチン制御
川路啓太、京塚和佳奈、岸雄介
羊土社, 実験医学増刊, Vol.33, No.10, 1604-1611
2015 年 6 月

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~molbio/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者
研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。